



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

El papel actual de la linfadenectomía en el cáncer de endometrio.

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
GRADO EN MEDICINA

Presentado por:
D^a HELENA BOBIS REGUERA

Tutor/a:
Dr. SERGIO COSTA CASTELLÁ

Valencia, a 4 de Mayo de 2021

AGRADECIMIENTOS

Porque al final de un camino nunca se llega solo, me gustaría agradecer en primer lugar a mi tutor, Dr. Sergio Costa, por la formación que me ha brindado y el esfuerzo con el que me ha ayudado a realizar este trabajo.

A mis padres, mi pilar y mi apoyo fundamental a lo largo de muchos años, todo lo que soy es gracias a ellos.

A mi amiga, Paula, sin la que realizar este camino no hubiese sido posible.

A todos los profesores que con pasión nos han hecho amar la medicina.

Y, por supuesto, a todas las mujeres que hoy en día luchan contra la batalla del cáncer. Por ellas. Con ellas.

Dondequiera que el arte de la medicina es amado, también hay un amor a la humanidad

Hipócrates

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Datos epidemiológicos.....	9
1.2 Factores de riesgo.....	9
1.3 Tipos clínicos de cáncer de endometrio.....	11
1.4 Signos y síntomas.....	13
1.5 Diagnóstico	14
1.6 Estudio preoperatorio	16
1.7 Estadificación	17
1.8 Factores pronósticos	19
1.9 Tratamiento	20
1.10 Invasión linfática e importancia del problema actual	23
2. OBJETIVOS	26
3. MATERIAL Y MÉTODOS	27
3.1 Búsqueda y criterios de selección	27
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	28
4. RESULTADOS	31
4.1 Exposición de las principales características de los artículos	31
4.2 Análisis de los resultados obtenidos en los diferentes artículos	35
4.2.1 Linfadenectomía vs. ninguna linfadenectomía	35
4.2.2 Linfadenectomía selectiva vs. no selectiva	38
4.2.3 Efectos secundarios linfadenectomía vs efectos secundarios ganglio centinela	40
4.2.4 Linfadenectomía vs. ganglio centinela	41
4.2.5 Inyección cervical vs. inyección endometrial	47
5. DISCUSIÓN	49
6. CONCLUSIONES	57
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS:

Tabla 1: Clasificación histológica en el cáncer de endometrio. Fuente: SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), 2020.	11
Tabla 2: Tabla presentada en el Congreso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (sección de oncología ginecológica), 2020.	12
Tabla 3: Diagnóstico del Cáncer de Endometrio. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016	15
Tabla 4: Estudio preoperatorio y de extensión. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.	16
Tabla 5: Estadificación FIGO 2009. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.	18
Tabla 6: Estadios clínicos del cáncer endometrial FIGO 1971. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.	18
Tabla 7: Factores de mal pronóstico. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.	19
Tabla 8: Opciones de tratamiento para el cáncer de endometrio. Fuente: Comité editorial sobre tratamiento de adultos del PDQ; 23 de septiembre de 2020.	20
Tabla 9: Principales características de los artículos	31
Tabla 10: Linfadenectomía vs. no linfadenectomía	49
Tabla 11: Linfadenectomía sistemática vs. no sistemática	51
Tabla 12: Efectos secundarios linfadenectomía vs. ganglio centinela	52
Tabla 13: Linfadenectomía vs. ganglio centinela	53
Tabla 14: Inyección cervical vs. endometrial	56
 Figura 1: Técnica del ganglio centinela extraído de Revista FASGO, 2019.	25
Figura 2: Diagrama de flujo.	30

ABREVIATURAS:

CE = Carcinoma endometrial

EBRT = Radioterapia de haz externo

ECA = Ensayos clínicos aleatorizados

EESS = Efectos secundarios

FASGO = Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics

GC = Ganglio centinela

HR = Hazard ratio

IC = Intervalo de confianza

IGC = Tinte de verde de indocianina

IMC = Índice de masa corporal

LEL = Linfedema

LND = Disección completa de ganglios linfáticos

NSMP = perfil mutacional inespecífico

OR = Odds ratio

QX = Quirúrgico

RE = Receptor estrogénico

RP = Receptor progestágeno

SLN = Mapeo del ganglio centinela

SEGO = Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SEOM = Sociedad Española de Oncología Médica

TIL = Linfocitos infiltrantes del tumor

RESUMEN:

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS: La eficacia de la linfadenectomía en el carcinoma endometrial, sobre todo en estadio temprano, sigue siendo controvertida. La reciente aparición del mapeo del ganglio centinela representa una alternativa intermedia entre realizar u omitir la disección de ganglios linfáticos. El objetivo del estudio fue investigar la eficacia real de la linfadenectomía, así como sus riesgos posteriores y comparar el impacto en la supervivencia después de la evaluación ganglionar *versus* la linfadenectomía reglada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realiza una búsqueda en la literatura médica en los últimos 10 años donde se obtiene un total de 20 artículos que comparen diferentes aspectos de interés dentro del análisis de la eficacia de la linfadenectomía: estudios que comparen linfadenectomía *versus* no-linfadenectomía, estudios que analicen la supervivencia aplicando la técnica del ganglio centinela *versus* linfadenectomía, que discutan los diferentes tipos de linfadenectomías, estudios que describan y comparen los diferentes efectos secundarios producidos por ambas técnicas y estudios que comparen la vía de inyección cervical *versus* endometrial en la técnica de ganglio centinela. Se tiene en cuenta el estadio del carcinoma endometrial a la hora de analizar los resultados.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos nos sugieren que la linfadenectomía puede ser omitida en los casos de carcinoma endometrial con riesgo bajo de recurrencia (IA G1-G2), dado su escaso beneficio y su aumento de morbilidad y efectos secundarios en las pacientes tales como linfedema o linfocele. En el caso de realizar linfadenectomía, se recomienda el empleo de linfadenectomía pélvica/paraaórtica.

La técnica del ganglio centinela se considera una alternativa válida y eficaz para la evaluación linfática en las pacientes con omisión de linfadenectomía, debido a su elevada tasa de detección metastásica y su menor morbilidad. La vía de elección a la hora de inyectar el tinte en el mapeo del ganglio centinela es la vía cervical.

PALABRAS CLAVE:

``ganglio centinela`` ``linfadenectomía`` ``carcinoma endometrial``

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The efficacy of lymphadenectomy in endometrial carcinoma, especially in early stage, remains controversial. The recent appearance of sentinel node mapping represents a compromise between performing or omitting lymph node dissection. The aim of the study was to investigate the true efficacy of lymphadenectomy, as well as its subsequent risks, and to compare the impact on survival after lymph node evaluation versus regulated lymphadenectomy.

MATERIAL AND METHODS: A search of the medical literature is carried out in the last 10 years where a total of 20 articles are obtained that compare different aspects of interest within the analysis of the efficacy of lymphadenectomy: studies that compare lymphadenectomy versus non-lymphadenectomy studies that analyze survival using the sentinel node technique versus lymphadenectomy, that discuss the different types of lymphadenectomies, studies that describe and compare the different side effects produced by both techniques, and studies that compare the cervical versus endometrial injection route in the technique of sentinel node. The stage of endometrial carcinoma is taken into account when analyzing the results.

RESULTS AND CONCLUSIONS: The results obtained suggest that lymphadenectomy can be omitted in cases of endometrial carcinoma with low risk of recurrence (IA G1-G2), given its low benefit and its increased morbidity and side effects in patients such as lymphedema or lymphocele. In the case of performing lymphadenectomy, the use of pelvic / para-aortic lymphadenectomy is recommended.

The sentinel node technique is considered a valid and effective alternative for lymphatic evaluation in patients with omission of lymphadenectomy, due to its high rate of metastatic detection and its lower morbidity. The route of choice when injecting the dye into the sentinel node mapping is the cervical route.

KEYWORDS:

"Sentinel node" "lymphadenectomy" "endometrial carcinoma"

1. Introducción.

1.1 Datos epidemiológicos:

El carcinoma endometrial supone en la actualidad en términos estadísticos, la cuarta neoplasia más frecuente en España, presentando una incidencia de 13,7 casos/100.000 mujeres/año y una mortalidad de 3,6 casos/ 100.000 mujeres/ año ⁽¹⁾.

La media de edad al diagnóstico se sitúa en los 60 años, detectándose el 90% de los carcinomas de endometrio en mujeres mayores de 50 años.

El carcinoma endometrial generalmente es diagnosticado en una etapa temprana y, por lo tanto, susceptible de tratamiento quirúrgico, presentando las pacientes una tasa de supervivencia a 5 años de un 90% ⁽¹⁾.

1.2 Factores de riesgo:

Aunque ciertos factores pueden aumentar en la mujer el riesgo de padecer esta patología, éstos no siempre son causantes directos de la enfermedad.

Muchas mujeres en presencia de estos factores nunca padecerán cáncer de endometrio, de la misma manera que éste puede presentarse aun sin la presencia de los mencionados factores. Algunos de los factores de riesgo más importantes son:

- Edad: Tal y como ocurre en la mayoría de las neoplasias, el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio aumenta con la edad. Es considerado uno de los factores de riesgo más importantes en dicha patología ⁽¹⁾.
- Antecedentes familiares: La neoplasia endometrial puede ser hereditaria en algunas familias que presentan igualmente una tendencia hereditaria al desarrollo de cáncer de colon. Este trastorno se denomina cáncer de colon hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch, el cual está causado por defectos en los genes MLH1 o MSH2, principalmente. La presencia de este síndrome aumenta las probabilidades de padecer cáncer de colon, endometrio y ovario.

En los últimos años también se ha relacionado el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (BRCA 1 y 2) con el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. De la misma manera, existen familias con una elevada tasa de padecer solamente cáncer endometrial.

- Exposición a estrógenos: El balance hormonal de la mujer desempeña un papel importante en el desarrollo del carcinoma endometrial. Un cambio en el equilibrio de las hormonas (estrógenos y progesterona) hacia una producción de estrógenos no contrarrestada por la progesterona aumenta el riesgo de desarrollar esta neoplasia. Por tanto, los principales factores de riesgo en relación con el exceso de estrógenos pueden considerarse los siguientes:

- i) Exceso de estrógenos endógenos: obesidad (la aromatasa transforma los andrógenos en estrógenos), tumores productores de estrógenos, ciclos anovulatorios, menarquia temprana y menopausia tardía (mayor tiempo de exposición a estrógenos a lo largo de la vida de la mujer).
- ii) Exceso de estrógenos exógenos: terapia hormonal sustitutiva sin progestágenos (razón por la cual, las mujeres menopáusicas que desean recibir tratamiento hormonal sustitutivo deben llevar un tratamiento combinado de estrógenos más progesterona) y el uso del Tamoxifeno (fármaco empleado para el tratamiento del carcinoma de mama que funciona como antiestrogénico en el tejido mamario, pero que actúa como un estrógeno a nivel uterino).

Cabe destacar que el carcinoma endometrial tipo II presenta fisiopatología no-estrógeno dependiente, por tanto, no relacionado con la exposición a tales estrógenos, tal y como se verá posteriormente.

1.3 Tipos clínicos de cáncer de endometrio.

Existen dos grandes categorías de cáncer de endometrio: carcinomas tipo I, asociados con niveles elevados de estrógenos, y carcinomas tipo II, los cuales no se relacionan con tales eventos hormonales.

En la *tabla 1* expuesta a continuación exponemos las principales características de estos:

	TIPO I	TIPO II
Frecuencia	70-80%	20-30%
Edad de presentación	Pre y peri-menopáusicas	Postmenopáusicas
Fisiopatología	Obesidad, estados de hiperestrogenismo Precedido de hiperplasia endometrial.	No estrógeno dependiente Asociado a atrofia endometrial. Precedido de hiperplasia endometrial atípica
Histología	Endometroide, mucinoso y villoglandular	Seroso, células claras, carcinosarcomas y neuroendocrino
Mutaciones asociadas	PTEN, PI3KCA, KRAS, FGFR2, CTNNB1, MSI, ARID1A	P53, HER2, CHH
Pronóstico	Mejor pronóstico	Mal pronóstico

Tabla 1: Clasificación histológica en el cáncer de endometrio. Fuente: SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), 2020.

Históricamente la clasificación del carcinoma endometrial ha sido histológica, pero los recientes conocimientos de biología molecular nos permitirán aportar una información más precisa y, a su vez, categorizar los tumores en función del número de mutaciones que presentan y ser capaces así de establecer un pronóstico e individualizar los tratamientos. Presentamos a continuación las mutaciones más relevantes:

	POLEmut EC	MMRdEC	P53mutEC	NSMPEC
Prevalencia	5-15%	25-30%	0-25%	30-60%
Características patológicas	Morfología ambigua G3 Células abundantes gigantes Abundantes TILs	Endometriode Diferenciación mucinosa G3. Invasión tipo MELF, ILV Abundantes TILs	Endometriode o seroso G3 Elevada atipia nuclear	Endometriode Diferenciación escamosa G1, G2 Positividad de RE/RP
Características clínicas	Edad joven IMC bajo Estadio inicial	Sd Lynch (5-30%) IMC elevado	Edad avanzada IMC bajo Estadio avanzado	IMC elevado
Pronóstico	Excelente (independiente de estadio)	Intermedio (dependiente de estadio)	Pobre (independiente de estadio)	Intermedio (dependiente de estadio)

Tabla 2: Tabla presentada en el Congreso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (sección de oncología ginecológica), 2020.

→ **NSMP EC:** Gran grupo con perfil mutacional heterogéneo:

- PTEN: 80%
- PIK3CA: 50%
- Beta-Catenina: 52%
- KRAS: 30%
- L1CAM

Recientemente se ha demostrado que este enfoque de marcadores moleculares es informativo para el diagnóstico y el pronóstico en el carcinoma de endometrio, así como determinante para las decisiones en el tratamiento y en la clasificación en función del riesgo de recurrencia. Se recomienda la clasificación molecular en todos los carcinomas, especialmente en los tumores de alto grado. El análisis de la mutación POLE puede omitirse en el carcinoma de riesgo bajo e intermedio con histología de bajo grado, dado su excelente pronóstico⁽³⁸⁾.

La aplicación de la clasificación molecular en carcinomas de endometrio de alto grado y/o alto riesgo muestra que existe un grupo de pacientes con excelente pronóstico, es decir, el POLEmut, y un grupo con mal pronóstico, es decir, los tumores con p53. Los carcinomas de endometrio con MMRd o perfil mutacional inespecífico (NSMP) tienen un pronóstico intermedio⁽³⁸⁾.

1.4 Signos y síntomas:

El sangrado uterino anormal es un signo clínico clave y cardinal, pero no patognomónico del carcinoma de endometrio.

En toda mujer menor de 45 años con sangrado anómalo persistente, buscar si presenta algún factor de riesgo o si ha estado expuesta a algún tratamiento estrogénico sin oposición de progestágenos.

En mujeres postmenopáusicas es necesario estudiar de manera exhaustiva cualquier metrorragia, dado que en un 15% de los casos subyace un carcinoma endometrial⁽¹⁾. En casos avanzados, pueden aparecer síntomas más generales como dolor, distensión abdominal, alteraciones gastrointestinales o síndrome constitucional.

1.5 Diagnóstico:

Ante la sospecha de encontrarnos ante esta patología, es necesario realizar los siguientes procedimientos:

- i) Anamnesis dirigida: Indagar sobre factores de riesgo tanto personales como familiares.
- ii) Exploración ginecológica completa
- iii) Ecografía transvaginal: Se considera la técnica de imagen de primera línea. Permite valorar el grosor del endometrio, en el cual se establece como punto de corte de la normalidad 3- 4 mm en la mujer menopáusica ⁽⁷⁾. Si es superior o persisten los síntomas, se proseguirá con las pruebas diagnósticas.
- iv) Biopsia endometrial: De realización obligatoria al identificar un grosor endometrial superior al estimado como normal, siendo el muestreo endometrial imprescindible para el diagnóstico histológico.

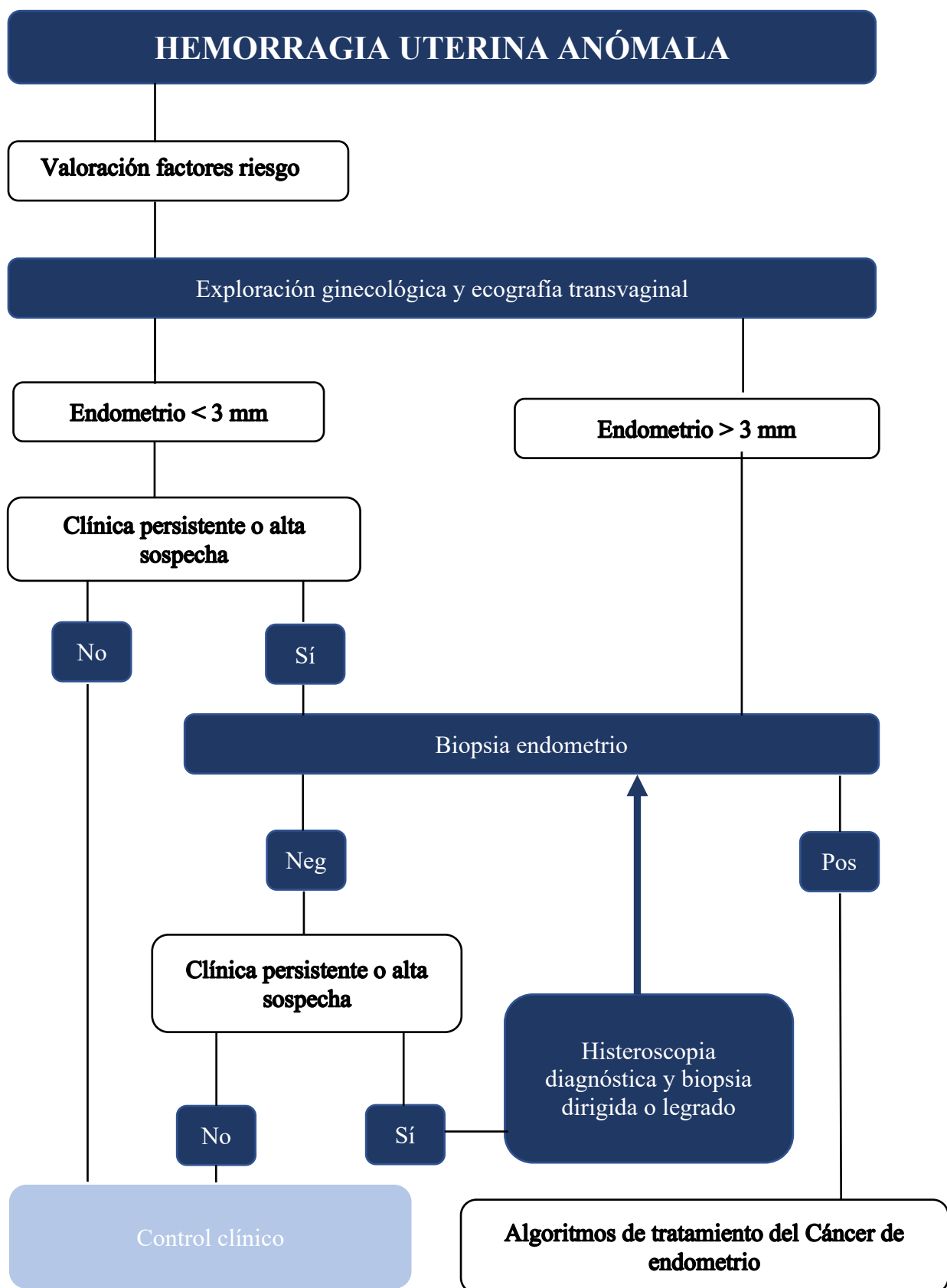


Tabla 3: Diagnóstico del Cáncer de Endometrio. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.

1.6 Estudio preoperatorio

A pesar de ser una enfermedad que requiere la estadificación quirúrgica marcada por la FIGO, tal y como veremos a continuación, el estudio preoperatorio de las pacientes nos permite la toma de decisiones quirúrgicas basándonos en factores tales y como la profundidad de infiltración miometrial y el tipo histológico.

Se recogen en la siguiente tabla los principales estudios empleados:

Anamnesis	Identificación de factores de riesgo. Valoración del estado general de la paciente, identificación de comorbilidad asociada.	Evidencia Alta Recomendación Fuerte a favor
Exploración	Exploración general y ginecológica. Valoración vía abordaje.	Evidencia Alta Recomendación Fuerte a favor
Analítica completa	Hemograma, bioquímica, estudio de coagulación.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
Rx tórax	Estudio preoperatorio.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
Biopsia endometrial	Tipo histológico. En tipo I, valoración del grado histológico.	Evidencia Alta Recomendación Fuerte a favor
Ecografía abdominopélvica	Tamaño tumoral. Valoración del nivel infiltración miometrial. Valoración de la infiltración del estroma cervical. Valoración de anejos.	Evidencia Alta Recomendación Fuerte a favor
TC abdominopélvico	No útil para valoración de infiltración miometrial. Valoración de enfermedad extrapélvica (retroperitoneal, visceral y peritoneal). Se recomienda: -Tipo I: si sospecha clínica de estadios avanzados. -Tipo II: en todos los casos.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
RM	Valoración de infiltración miometrial y cervical en tipo I con sospecha de estadios iniciales. Se recomienda realizar en pacientes inoperables para valoración de estadio y adecuar volúmenes para la radioterapia.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
PET-TC	No se recomienda en estudio primario de extensión. Puede ser de utilidad en la decisión de tratamiento de la recidiva.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor
CA 125	No útil en el diagnóstico, si podría serlo en el seguimiento y control de la recidiva. Se recomienda sólo en estadios avanzados y en tipo II.	Evidencia Moderada Recomendación Fuerte a favor

Tabla 4: Estudio preoperatorio y de extensión. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.

La Resonancia Magnética y la ecografía transvaginal son capaces de determinar el tamaño y la infiltración del miometrio y del estroma cervical. A pesar de que no existen diferencias significativas de la superioridad de ninguna de las pruebas y de que el uso de una u otra se limita a la disponibilidad y a la evaluación de los resultados de cada centro hospitalario, existen estudios que afirman que el uso de la Resonancia Magnética aumenta la precisión para la estadificación preoperatoria en pacientes con carcinoma endometrial en estadios iniciales ⁽⁵⁾.

1.7 Estadificación:

Los sistemas de estadificación tienen dos objetivos principales: por una parte, facilitan a los profesionales el empleo de una terminología común y estandarizada que permita la comparación de resultados entre centros y, en segundo lugar, permiten realizar la asignación de cada paciente a grupos pronósticos que requieren tratamientos distintos. ⁽⁷⁾

En el carcinoma endometrial, la estadificación se realizará después de que la paciente haya sido intervenida quirúrgicamente, por tanto, solo podremos estadificar aquellos tumores de las pacientes candidatas a cirugía.

La estadificación de la FIGO ha sufrido diferentes modificaciones, y actualmente se realizará según las normas de la clasificación de 2009. Las pacientes que no son candidatas a cirugía son estadificadas mediante los criterios clínicos de la estadificación de la FIGO de 1971.

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 2009	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero (1)
IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
Estadio II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero (1) (2)
Estadio III	Extensión local y/o regional del tumor (3)
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Metástasis en ganglios pélvicos y/o aórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia
IVA	Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales

(1) Tanto G1, G2 como G3.

(2) La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.

(3) La citología positiva debe informar de forma separada sin que modifique el estadio.

Tabla 5: Estadificación FIGO 2009. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.

CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 1971	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA	Histerometría menor o igual a 8 cm
IB	Histerometría mayor a 8 cm
Estadio II	El carcinoma afecta a cuerpo y cuello del útero
Estadio III	Extensión fuera del útero, pero no de la pelvis verdadera
Estadio IV	Extensión fuera de la pelvis verdadera y/o afectación de vejiga y/o recto

* Sólo serán de aplicación en pacientes inoperables por criterio médico

Tabla 6: Estadios clínicos del cáncer endometrial FIGO 1971. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.

1.8 Factores pronósticos:

Los factores pronósticos permiten seleccionar a aquellas pacientes que se beneficiarán de un tratamiento adyuvante, es decir, aquel administrado tras la realización de la cirugía con el fin de aumentar la supervivencia y limitar el riesgo de recurrencia del tumor.

FACTORES ADICIONALES DE MAL PRONÓSTICO

Edad > 60 años

Infiltración miometrial >50%

Alto grado histológico (tipo 1 G3 y tipo 2)

Infiltración espacio linfovascular

Tamaño tumoral

Afectación del tercio inferior del útero

Afectación ganglionar

Afectación del estroma cervical

Extensión extrauterina

Tabla 7: Factores de mal pronóstico. Fuente: Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, SEGO, 2016.

Por otra, parte se presenta a continuación la clasificación histológica en función del grado de diferenciación celular y el porcentaje de tumor sólido. Es importante señalar que los carcinomas de tipo no endometroide (tipo II), siempre deben considerarse de alto grado (G3), dado que su grado se determina por su componente nuclear ⁽⁷⁾:

Grado 1: $\leq 5\%$ de crecimiento sólido no escamoso (bien diferenciado).

Grado 2: 6% a 50% de crecimiento sólido no escamoso (moderadamente diferenciado).

Grado 3: 50% de crecimiento sólido no escamoso (pobremente diferenciado o indiferenciado).

1.9 . Tratamiento:

<u>Cáncer de endometrio en estadio I y II</u>	Grados I y II	Cirugía con o sin muestreo de ganglios linfáticos
		Braquiterapia vaginal posoperatoria
		Radioterapia sola
	Grado III (incluye seroso, células claras y carcinosarcoma)	Cirugía con muestreo de ganglios linfáticos
		Quimioterapia posoperatoria con o sin radioterapia
<u>Cáncer de endometrio en estadio III, IV y recidivante</u>	Enfermedad operable	Cirugía + quimioterapia o radioterapia
	Enfermedad inoperable candidato a radioterapia	Quimioterapia y radioterapia
	Enfermedad inoperable en la que el paciente no es candidato a radioterapia	Terapia hormonal
		Terapia biológica

Tabla 8: Opciones de tratamiento para el cáncer de endometrio. Fuente: Comité editorial sobre tratamiento de adultos del PDQ; 23 de septiembre de 2020.

Cáncer de endometrio en estadio I y II:

Tal y como hemos referenciado, la importancia de la estadificación radica en la evolución de la historia natural del tumor y en su propuesta de tratamiento. El tratamiento del carcinoma endometrial en estadio I y II depende del tipo histológico y del grado.

Las pacientes con un tumor de grados I y II se consideran de bajo riesgo, son candidatas a cirugía, y presentan una tasa de curación cercana al 100%. Los mejores resultados se obtienen con uno de los dos tratamientos quirúrgicos estándares actuales:

- Histerectomía con salpingooforectomía bilateral
- Histerectomía con salpingooforectomía bilateral y radioterapia adyuvante

La cirugía puede realizarse por vía laparoscópica o mediante laparotomía, siendo preferente la vía laparoscópica ⁽⁴⁾ por una menor invasividad, una baja tasa de complicaciones y una disminución de la estancia hospitalaria. Incluso si las trompas y los ovarios son normales, se recomienda la extirpación anexial debido a la posibilidad de micrometástasis en los mismos ⁽⁴⁾. En mujeres premenopáusicas con enfermedad de bajo grado y un estadio temprano, podría reconsiderarse la preservación ovárica, con el fin de prevenir una menopausia precoz. La histerectomía radical no está indicada en mujeres que presentan un estadio I y en mujeres que presentan un estadio II solo está recomendada para obtener márgenes libres de tumor ⁽⁷⁾.

La extirpación linfática podría obviarse en estadio IA grados G1-G2, según los hallazgos de la biopsia preoperatoria y el estudio de extensión que ofrecen las técnicas de imagen antes expuestas ⁽⁷⁾.

La aplicación de terapia adyuvante posoperatoria como radioterapia o braquiterapia en grados G1-G2 se restringe a aquellas pacientes con factores de mal pronóstico ⁽⁷⁾. La braquiterapia vaginal posoperatoria ha demostrado una menor morbilidad en comparación con la radiación externa de la radioterapia (EBRT) ⁽⁴⁾ a corto plazo, siendo constantes los estudios para comprobar su efectividad a largo plazo

Cáncer de endometrio en estadio III, IV y recidivante.

En líneas generales, las pacientes con carcinoma en estadios III o IV, son candidatas a cirugía con posterior quimioterapia, radioterapia o ambas.

Las pacientes que no son candidatas a cirugía debido a un tumor extendido a pared pélvica pueden ser tratadas con una combinación de quimioterapia y radioterapia.

Aquellas pacientes que no responden a la citada combinación son tratadas con terapia hormonal o biológica. Las pacientes con tumores positivos para receptores de estrógeno y progesterona tienen una tasa superior de responder favorablemente a la terapia hormonal.

Así mismo, son varios los fármacos incluidos en la terapia biológica, como los inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR) o el Bevacizumab ⁽²⁾.

Por otra parte, el tratamiento secuencial de quimioterapia tras radioterapia adyuvante puede considerarse ante estadios con posibilidades de recidiva como:

- Estadio IB G3
- Estadio II G3
- Estadio IIIA/IIIB

En estadios IIIC y IV, tras la realización de cirugía citorreductora, debe efectuarse prioritariamente adyuvancia con quimioterapia evaluándose la opción de radioterapia secuencial posterior ⁽⁷⁾.

Es importante señalar que el carcinoma endometrial en estadio precoz se puede clasificar a su vez en función del riesgo de recurrencia del mismo ⁽¹²⁾:

Riesgo bajo: estadio IA (G1-G2) tipo endometrioide.

Riesgo intermedio: estadio IA (G3) y estadio IB (G1-G2) tipo endometrioide.

Riesgo elevado: estadio IB (G3) y todos los estadios de carcinoma no endometrioide

1.10 Invasión linfática e importancia del problema actual

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 75% de los carcinomas de endometrio se encuentran confinados al útero ⁽³⁾, lo cual destaca la suma importancia de realizar una evaluación precoz en pacientes con metrorragia.

El tumor habitualmente se origina en el fondo y en la cara posterior, siendo su progresión natural avanzar hacia el resto del endometrio ⁽⁸⁾. Se disemina más allá del útero, se extiende hacia el cuello uterino y metastatiza más frecuentemente a los ganglios pélvicos y con menos frecuencia a los paraaórticos; encontrándose una diseminación tumoral a ganglios linfáticos en una de cada diez mujeres con carcinoma endometrial confinado a útero en el momento del diagnóstico ⁽³⁾.

La linfadenectomía se define como la extirpación de todos los ganglios linfáticos o de algunos de ellos en un área anatómica concreta. Se realiza con fines de estadificación y permite clasificar a las mujeres en función de su riesgo con el objetivo de poder decidir el tratamiento adyuvante más adecuado en cada caso, disminuyendo la necesidad de emplear radioterapia externa posoperatoria, evitando las complicaciones que ésta conlleva. Por tanto, se define como una intervención con fines pronósticos cuya evaluación permite aportar una visión progresiva del tumor.

Históricamente su realización ha sido aceptada y, a pesar de los criterios bien definidos para la estadificación quirúrgica, actualmente se encuentra en debate la efectividad de su abordaje, sobre todo en estadios precoces. El estado de las zonas ganglionares debe explorarse según la FIGO, pero no especifica el tipo ni la extensión de la linfadenectomía a realizar.

Una disección de los ganglios linfáticos pélvicos implica la extirpación de todo el tejido linfático que rodea los vasos ilíacos, mientras que una disección de ganglios paraórticos implica la eliminación de los ganglios desde la aorta y la vena cava inferior hasta el nivel de arteria mesentérica inferior o los vasos renales ⁽⁹⁾.

La disección linfática es a su vez una intervención que puede aumentar la morbilidad en las pacientes debido a los diversos efectos secundarios que acarrea la misma (lesiones vasculares, linfedema, linfocele).

La reciente aparición de técnicas menos invasivas como el estudio del ganglio centinela, parecen ser potencialmente sustitutivas de la linfadenectomía sistemática.

El ganglio centinela es el primero en recibir drenaje linfático, por tanto, aquel con una mayor probabilidad de presentar metástasis en sus células. El concepto de biopsia de ganglio centinela fue introducido por primera vez por Cabanas en 1977 para el cáncer de pene ⁽¹¹⁾. La técnica resultó efectiva y rápidamente se aplicó en otros cánceres como el de mama o el melanoma.

La técnica del ganglio centinela se basa en el concepto de que el estado histopatológico del mismo reflejará el estado de infiltración de los de la misma cadena ganglionar, es decir, si éste está libre de metástasis deducimos que los demás ganglios también lo estarán, y de esta manera reducidos las complicaciones asociadas, dado que no será necesario extirpar más ganglios ⁽⁶⁾.

El mapeo del ganglio centinela implica la inyección de una sustancia trazadora cerca del tumor primario, seguida de la detección del marcador y, posteriormente, la extracción del ganglio linfático para su análisis histopatológico. Los estudios iniciales que analizan dicha técnica han propuesto diferentes tipos de trazadores y tinciones, siendo los más comúnmente utilizados el radiocoloide de tecnecio-99, los tintes azules como el isosulfan y el verde de indocianina, capaces de detectar aquellos ganglios afectados. Actualmente el tinte de verde de indocianina (IGC) se caracteriza por presentar una mayor tasa de detección y una mejor visualización de los ganglios centinela en comparación con los otros tintes, así como un mejor perfil de seguridad ⁽¹³⁾.

Fig. 1. Técnica de inyección

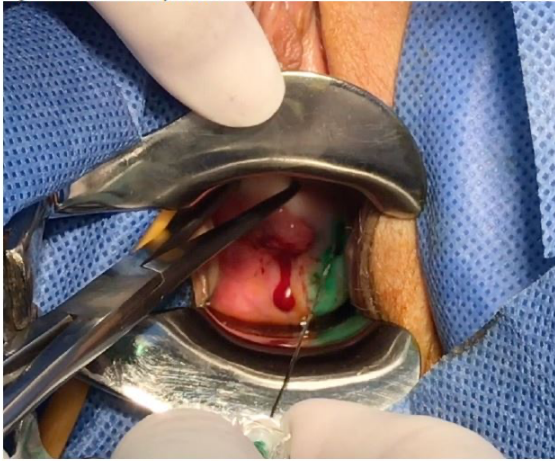


Fig 2 : ganglio centinela iliaco externo marcado con ICG

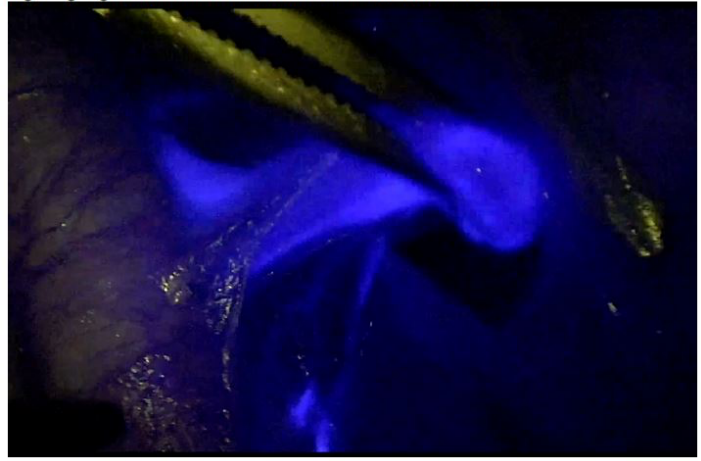


Figura 1: Técnica del ganglio centinela extraído de Revista FASGO, 2019.

Por otra parte, existe un debate entre los investigadores de cual es el lugar de inyección más adecuado, describiéndose dos principales lugares de inyección: cervical y endometrial.

Teóricamente, la inyección endometrial conseguiría captar el drenaje linfático real del tumor, sin embargo, actualmente se considera un desafío, mientras que la inyección cervical es técnicamente simple y requiere un menor tiempo, siendo la facilidad de uso una característica importante a la hora de implementar una técnica y poder aplicarla en diferentes instituciones de manera general ⁽¹³⁾.

Es este, por tanto, el principal paradigma en los investigadores a la hora de evaluar la efectividad del ganglio centinela: establecer un lugar de inyección del tinte que se considere de fácil accesibilidad pero que permita una detección óptima de la invasión ganglionar ⁽¹⁰⁾.

Para que dicha técnica sea capaz de sustituir a la histórica linfadenectomía, debería de ser idealmente una técnica simple, fácilmente reproducible pero que a su vez presente una alta tasa de detección de afectación linfática y con una baja tasa de falsos negativos.

Por tanto, este debate activo nos hace plantearnos la eficacia actual de la intervención de la linfadenectomía sistemática y su beneficio real; y nos crea la necesidad de realizar esta revisión con el objetivo de analizar el papel de la linfadenectomía actualmente, así como su morbilidad asociada a sus efectos secundarios, su utilidad en estadios tempranos y estudiar

las posibles técnicas potencialmente sustitutivas actualmente de la misma como el papel de la biopsia del ganglio centinela.

2. Objetivos:

Objetivo principal:

Evaluar la efectividad y seguridad de la linfadenectomía sistemática para el manejo del cáncer de endometrio.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar si la técnica del ganglio centinela puede sustituir a la linfadenectomía reglada.
2. Analizar los efectos secundarios de la linfadenectomía comparándolos con la técnica del ganglio centinela.
3. Estudiar y comparar los diferentes tipos de linfadenectomía.
4. Estudiar y comparar los diferentes lugares de inyección de material en la técnica del ganglio centinela.

3. Material y métodos:

3.1 Búsqueda y criterios de selección.

Se lleva a cabo una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos en la base de datos electrónica de Pubmed y Chrocane. Restringimos el idioma al inglés y al castellano y aplicamos un filtro temporal en la búsqueda de los artículos en los últimos 10 años.

Como palabras clave y términos de búsqueda emplearemos lo siguiente:

(lymphadenectomy OR lymph node removal) AND (comparison OR versus) AND (endometrial cancer) AND (sentinel node OR no-lymphadenectomy)

La búsqueda en Pubmed mostró un total de 74 artículos, de los cuales descartamos 54, dado que 24 se centran en conceptos teóricos, análisis y particularidades del ganglio centinela en exclusividad, 23 realizan estudios comparando diferentes tipos de colorante y tinciones empleadas en el estudio del ganglio centinela, 2 eran artículos ya seleccionados pero publicados de nuevo en otros años, 4 se alejaban por completo del objetivo del estudio, centrándose en otro tipo de técnicas ajenas a la linfadenectomía y la biopsia del ganglio centinela y 1 valoraba las preferencias y predilecciones de los pacientes mediante una encuesta personal y no los resultados objetivables.

En Chrocane, la búsqueda nos aportó un total de 64 artículos, siendo la mayoría los mismos encontrados en Pubmed o excluidos por los mismos motivos comentados en la búsqueda anterior. De ese total, no obtuvimos ningún artículo que nos fuese de utilidad o que no estuviese ya presente en la búsqueda de Pubmed.

Por tanto, nuestra revisión bibliográfica será realizada a partir de 20 artículos en total.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión:

→ Criterios de inclusión:

- Incluimos artículos que informen sobre los resultados obtenidos en mujeres a las que se les realizó la técnica de la linfadenectomía y se comparen con resultados obtenidos en mujeres a las cuales se empleó previamente la técnica del ganglio centinela.
- Se incluyen artículos donde se informe sobre los resultados obtenidos en mujeres a las que se les realizó la técnica de la linfadenectomía y donde se compare con resultados obtenidos en mujeres a las cuales no se emplea dicha técnica.
- Incluimos artículos que informen de los efectos secundarios producidos por la linfadenectomía y aquellos que a su vez sean comparados por los derivados de la técnica del ganglio centinela.
- Incluimos artículos donde se informe de los resultados obtenidos en mujeres a las cuales se les realizó una linfadenectomía selectiva y donde se compare con los obtenidos en mujeres donde se realiza una linfadenectomía no selectiva u otras opciones de la misma (pélvica, pélvica/paraaórtica etc).
- Incluimos artículos donde se informe de los resultados obtenidos en mujeres en las cuales se inyectó colorante vía cervical y donde se compare con los obtenidos al inyectar el colorante vía endometrial en el empleo de la técnica del ganglio centinela.
- Se incluyen artículos publicados en los últimos 10 años.
- Se incluyen artículos en español e inglés.

→ Criterios de exclusión:

- Se excluyen aquellos artículos que se centran exclusivamente en conceptos propios y teóricos de análisis de la técnica del ganglio centinela.
- Se excluyen los artículos que comparen los resultados obtenidos al emplear diferentes tipos de tinción y técnicas radiodiagnósticas por imagen propias del ganglio centinela.
- Se excluyen artículos que se centren en técnicas diferentes a la linfadenectomía o la biopsia del ganglio centinela.

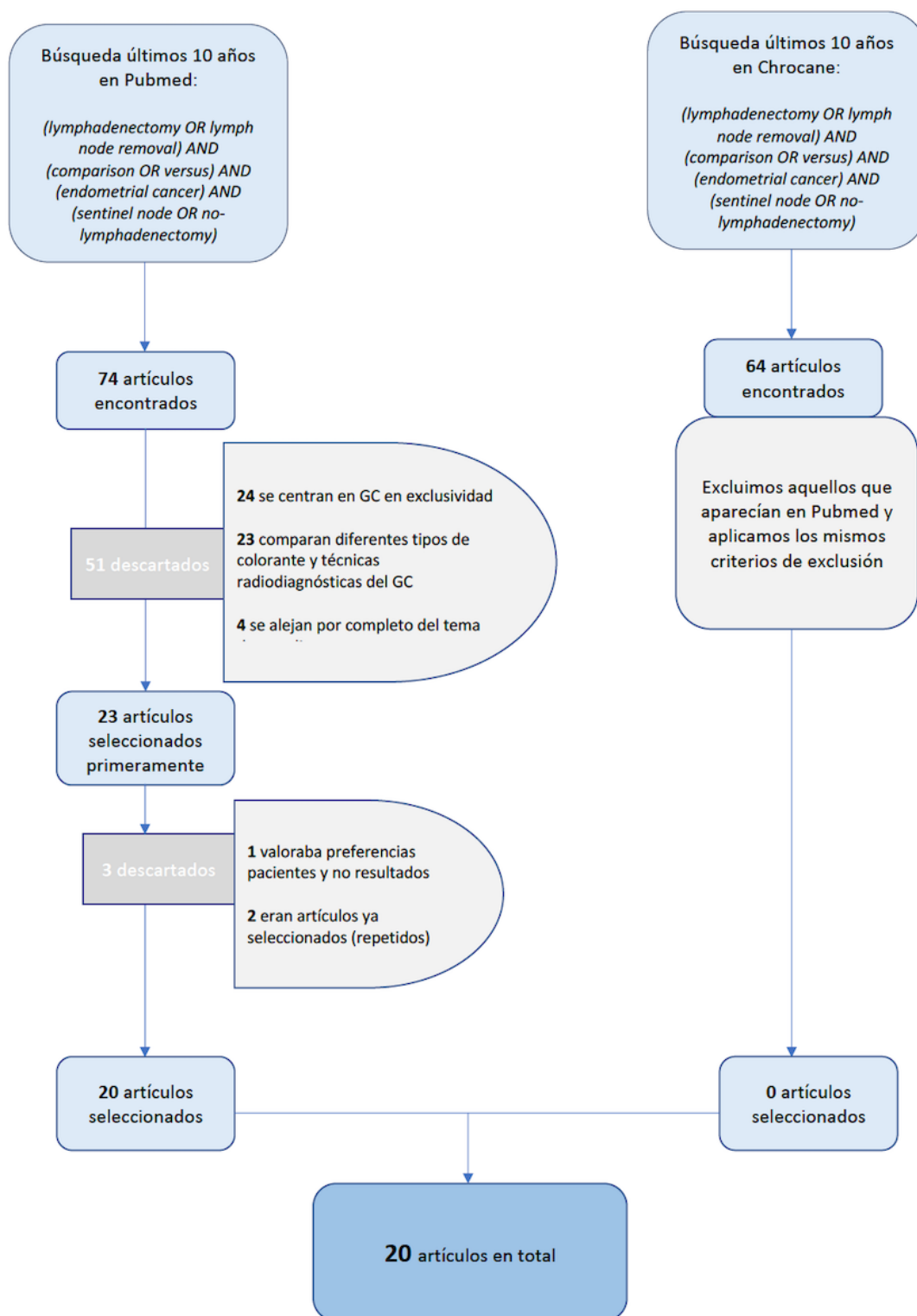


Figura 2: Diagrama de flujo.

4. Resultados.

4.1 Exposición de las principales características de los artículos.

ARTÍCULO Y AUTOR	AÑO	OBJETIVO DEL ARTÍCULO	TIPO DE ARTÍCULO	VARIABLES ESTUDIADAS	ESTADIO CE ESTUDIADO
Zhang et al. Cancer de Toro.	2012	Linfadenec vs. No linfadenec	Estudio comparativo cohortes retrospectivo	Supervivencia	CE estadio I con riesgo recidiva bajo, intermedio y alto
Chishti et al. Pak J Med Sci.	2015	Linfadenec vs. No linfadenec	Estudio comparativo cohortes retrospectivo	Mortalidad y supervivencia	CE estadio I
Frost et al. Cochrane.	2017	Linfadenec vs. No linfadenec	Revisión bibliográfica	Efectividad y seguridad	CE estadio I
Seagle et al. JCO Clin.	2017	Linfadenec vs. No linfadenec	Estudio comparativo cohortes retrospectivo	Supervivencia	CE estadio I
Kim et al. Jpn J Clin Oncol.	2012	Linfadenec sistemática vs. Linfadenec no sistemática	Metaanálisis	Supervivencia	CE estadio I con riesgo recidiva bajo, intermedio y alto

Eggemann et al. J Cancer Res Clin Oncol.	2016	Linfadenec sistemática vs. Linfadenec no sistemática	Estudio comparativo cohortes retrospectivo	Supervivencia	CE estadio I con riesgo recidiva bajo intermedio y alto
Geppert et al. Gynecol Oncol.	2018	EESS linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo cohortes prospectivo	Complicaciones y tiempo qx	CE estadio I riesgo recidiva bajo, intermedio y alto.
Leitao et al. Gynecol Oncol.	2020	EESS linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo cohortes	Prevalencia LEL (linfedema extremidades inferiores)	CE recién diagnosticado
Tschernichovsky et al. Soy J Clin Oncol.	2016	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Revisión bibliográfica	Supervivencia y detección metástasis	CE estadio I
Holloway et al. Gynecol Oncol.	2016	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo	Detección metástasis	CE estadio I
Eriksson et al. Gynecol Oncol.	2016	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo	Supervivencia y detección metástasis	CE estadio I

Rossi C et al. (<i>ENSAYO FIRES</i>) Lancet Oncol.	2017	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo cohortes prospectivo	Detección metástasis	CE estadio temprano
Schlappe et al. Gynecol Oncol.	2018	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo	Supervivencia	CE estadio IB
Zheng et al. Futur Oncol.	2019	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo	Supervivencia	CE estadio IA
Multinu et al. Gynecol Oncol.	2019	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo cohortes retrospectivo	Supervivencia	CE estadio IIIC
Schlappe et al. Gynecol Oncol.	2020	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo cohortes retrospectivo	Supervivencia	Carcinomas serosos y de células claras
Basaran et al. Gynecol Oncol.	2020	Linfadenectomía vs. Ganglio centinela	Estudio comparativo cohortes retrospectivo	Supervivencia	CE seroso
Ignatov et al.	2020	Linfadenectomía vs.	Estudio comparativo	Supervivencia	

Arch Gynecol Obstet.		Ganglio centinela	cohortes reprospectivo	
Rossi et al. Int J Gynecol Cancer.	2013	Inyección cervical vs. inyección endometrial	Estudio comparativo cohortes prospectivo	Tasa de detección
Farazestanian et al. Clin Nucl Med.	2019	Inyección cervical vs. inyección endometrial	Estudio comparativo cohortes prospectivo	Tasa de detección

Tabla 9: Principales características de los artículos.

Se exponen las principales características de los artículos seleccionados, así como el orden de los artículos en función del objetivo principal de los mismos.

Como podemos observar, analizaremos artículos que informen de los resultados obtenidos en:

- *Linfadenectomía vs. ninguna linfadenectomía* (4 artículos)
- *Linfadenectomía selectiva vs. no selectiva vs. diferentes tipos de linfadenectomía* (2 artículos)
- *Efectos secundarios linfadenectomía y ganglio centinela* (2 artículos)
- *Linfadenectomía vs. ganglio centinela* (10 artículos)
- *Inyección cervical vs. inyección endometrial* (2 artículos)

La mayor parte de los artículos seleccionados son estudios comparativos de cohortes retro y prospectivo, exceptuando dos revisiones bibliográficas y un metaanálisis. Por otra parte, las variables estudiadas principalmente son la supervivencia, la detección de

metástasis, efectividad y seguridad para la estadificación, así como complicaciones cuando se analicen los efectos adversos en los artículos correspondientes.

A su vez, los estadios y tipos de carcinoma de endometrio estudiados serán un factor importante a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. La mayor parte de los artículos estudian carcinoma endometrial en estadio temprano, pero también encontramos artículos que analizan estadios superiores del mismo o subtipos histológicos de peor pronóstico.

4.2 . - Análisis de los resultados obtenidos en los diferentes artículos.

4.2.1.- Linfadenectomía vs. ninguna linfadenectomía.

En el año 2012, Zhang et al ⁽¹⁵⁾ analizan 349 pacientes diagnosticadas y tratadas quirúrgicamente de carcinoma endometrial en estadio I (grados 1, 2 y 3), donde a 246 se les practicó linfadenectomía y a 103 no.

Analizan la supervivencia libre de enfermedad a 5 años y la supervivencia general, obteniendo unos resultados satisfactorios de la misma en el grupo de pacientes sometidas a linfadenectomía (89,0% y 92,8% *versus* 80,7% y 81,5% respectivamente).

Cabe destacar que dicha asociación (supervivencia-linfadenectomía) no se relacionó con la linfadenectomía realizada en pacientes de bajo riesgo ($p=0,176$, no hay significación estadística) pero sí en pacientes de riesgo intermedio y alto ($p=0,023$, donde sí encontramos significación estadística).

Concluyen, por tanto, la existencia de una relación estadísticamente significativa a favor de la realización de la linfadenectomía en aquellas pacientes con riesgo de recidiva intermedio-alto.

Ya en el año 2015, Chishti et al⁽¹⁶⁾ comparan datos de supervivencia y morbilidad en 180 pacientes con carcinoma endometrial en estadio I, sometidas (108 casos) y no (72 casos) a una linfadenectomía.

Las complicaciones posoperatorias observadas son superiores en el grupo de pacientes linfadenectomizadas (pérdida de sangre estimada, infección de la herida, tiempo quirúrgico medio etc.), pero no se puede afirmar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Por otra parte, ambos grupos presentan una supervivencia general similar (34 meses *versus* 32 meses, $p=0,47$) y se demuestra que diversas variables (edad, número de ganglios extirpados etc.) no se asocian con la supervivencia.

Por todo esto, concluyen que la linfadenectomía presenta una función óptima como estadificador quirúrgico, pero no aporta ningún beneficio terapéutico en base a aumentar la supervivencia en mujeres diagnosticadas de carcinoma endometrial en estadio temprano.

En octubre de 2017, Frost et al⁽¹⁷⁾ publican una revisión bibliográfica, realizada a partir del análisis de dos ECA que evalúan la efectividad y seguridad de la linfadenectomía frente a la no linfadenectomía, comparando resultados de un total de 1945 mujeres diagnosticadas de carcinoma endometrial en estadio I.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

→ No encuentran diferencias significativas relativas a la supervivencia general entre las mujeres sometidas a la linfadenectomía y las que no [HR 1,07 (es decir, no hay diferencia en ambos grupos) con un IC del 95%]

→ No encuentran diferencias significativas relativas a la supervivencia libre de recurrencia entre las mujeres sometidas a la linfadenectomía y las que no [HR 1,23 (no hay diferencia en ambos grupos) con un IC del 95%]

→ No encuentran diferencias significativas relativas a la morbilidad quirúrgica directa (por ejemplo: lesión de la vejiga, uréter, vascular, intestino delgado o colon; presencia y complicaciones de adherencias; morbilidad febril; obstrucción intestinal; hematoma o infección local) entre las mujeres sometidas a la linfadenectomía y las que no [HR 1,93 (no hay diferencia en ambos grupos) con un IC del 95%]

→ Se encuentran diferencias significativas relativas a la morbilidad sistémica secundaria a la cirugía [por ejemplo: infección torácica, eventos tromboembólicos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), eventos cardíacos (isquemia cardíaca e insuficiencia cardíaca) o accidente cerebrovascular] entre las mujeres sometidas a la linfadenectomía y las que no [HR 3,93 (es decir, hay un riesgo 3 veces mayor de presentar una morbilidad secundaria a la cirugía en pacientes sometidas a la linfadenectomía) con un IC del 95%], así como un riesgo 8 veces mayor de presentar linfedema o linfocele en mujeres linfadenectomizadas.

Por tanto, concluyen que no hay diferencias en la supervivencia ni en la morbilidad quirúrgica, pero afirman que las mujeres sometidas a linfadenectomía tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos secundarios a la intervención quirúrgica, tales como linfedema o linfoquistes, entre otros.

En el mismo año, Seagle et al ⁽¹⁸⁾ comparan la supervivencia en mujeres con carcinoma endometrial de estadio I, analizando los resultados obtenidos en un grupo de 7487 mujeres a las cuales no se les realizó linfadenectomía *versus* un grupo de mujeres intervenidas de linfadenectomía pélvica (7487) y otro grupo a las cuales se les realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica combinada (7060).

La realización de linfadenectomía pélvica se asoció con una mayor supervivencia en comparación con ninguna linfadenectomía [supervivencia a 5 años 91,4 *versus* 87,3%; HR 0,71 (menor riesgo en el grupo expuesto); $p < 0,001$ (hay significación estadística)].

La adición de linfadenectomía paraaórtica se asoció a su vez con una mayor supervivencia en comparación con la linfadenectomía pélvica sola [supervivencia a 5 años 91,0% versus 89,8; HR 0; $p = 0,003$ (hay significación estadística)].

A su vez afirman la necesidad de estudios que comparen linfadenectomía con la técnica del ganglio centinela.

Concluyen que la realización de linfadenectomía en mujeres diagnosticadas de carcinoma endometrial en estadio temprano conlleva a un aumento de la supervivencia, a pesar de que se consideran necesarios estudios que analicen la efectividad de la técnica del ganglio centinela.

4.2.2.- Linfadenectomía selectiva vs. linfadenectomía no selectiva.

En el año 2012, Kim et al⁽¹⁹⁾ afirman que la eficacia de la linfadenectomía sistemática es controvertida para mejorar la supervivencia general en pacientes con cáncer de endometrio. Por lo tanto, realizan un metaanálisis que compara el impacto sobre la supervivencia general de linfadenectomías sistemáticas y no sistemáticas.

Analizan nueve estudios, donde la linfadenectomía sistemática *versus* no sistemática se definió utilizando dos criterios: extirpación de ≥ 10 -11 vs. ≤ 10 -11 ganglios linfáticos y disección sistemática de tejidos linfáticos versus ninguna linfadenectomía, salvo ganglios linfáticos sospechosos.

En todos los estudios, la linfadenectomía sistemática mejoró la supervivencia general, en comparación con la linfadenectomía no sistemática (HR 0,89; intervalo de confianza del 95%), mientras que su eficacia no se demostró en dos ensayos controlados aleatorios (HR 1,05; 95% de confianza) debido a dos limitaciones en los mismos.

Este estudio analiza a su vez la correcta definición de linfadenectomía sistemática y no sistemática en función del número de ganglios extirpados. Como resultados, la linfadenectomía sistemática definida como la eliminación de ≥ 10 -11 ganglios aumentó la

supervivencia general (HR 0,88; IC del 95%) en comparación con la no sistemática definida como la eliminación de ≤ 10 -11 GL.

Un estudio realizado por Benedetti et al ⁽³⁵⁾ mostró que la linfadenectomía sistemática definida como la eliminación de ≥ 20 de GL no pudo demostrar su eficacia para mejorar la supervivencia (HR 1,20; IC del 95%) en comparación con la no sistemática definida como una eliminación de < 20 de GL. Por tanto, la eliminación de más de aproximadamente 10 GL es más apropiada para definir linfadenectomía sistemática que la de ≥ 20 GL, y a su vez podemos esperar una mejor supervivencia.

Por otra parte, tres estudios realizados por el grupo ASTEC ⁽³⁾, Chan et al ⁽³⁶⁾ y Cragun et al ⁽³⁷⁾ mostraron que la eficacia de linfadenectomía sistemática para mejorar la supervivencia general no se identificó en pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo (HR 1,14; IC del 95%,) pero sí aumentó la supervivencia general en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio o alto (HR 0,77; IC 95%).

Estos hallazgos sugieren que la eficacia de la linfadenectomía sistemática, definida como la extirpación de más de aproximadamente 10 ganglios linfáticos, es limitada para mejorar la supervivencia general en pacientes con cáncer de endometrio de bajo riesgo, mientras que es útil y eficiente para aumentar la supervivencia general en pacientes con cáncer de endometrio con factores de riesgo medio y alto de recidiva.

En el año 2016, Eggemann et al ⁽²⁰⁾ afirman la falta de comparación directa entre no linfadenectomía, linfadenectomía pélvica y linfadenectomía pélvica / paraaórtica con respecto a la supervivencia general de pacientes con cáncer de endometrio. Realizan un estudio multicéntrico, retrospectivo, basado en el registro de 1502 pacientes con cáncer de endometrio tratados sin linfadenectomía (697), linfadenectomía pélvica sistémica (543) y linfadenectomía pélvica / paraaórtica sistémica (262). Los pacientes se dividieron en tres grupos de riesgo de recurrencia: bajo, intermedio y alto.

El análisis mostró que, en pacientes con carcinoma endometrial de bajo riesgo de recurrencia, la linfadenectomía no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia general. Por

otra parte, notifican que tanto la linfadenectomía pélvica (HR 0,63, $p=0,001$) como la combinación de linfadenectomía pélvica/paraaórtica (HR 0,5; $p<0,0001$), redujeron significativamente el riesgo de recidiva en pacientes con tumores de riesgo medio de recurrencia en comparación con las pacientes que no se sometieron a linfadenectomía. En pacientes con alto riesgo, solo la linfadenectomía pélvica / paraaórtica combinada (HR 0,62, $p=0,005$) se asoció con una disminución de la tasa de mortalidad en comparación con ninguna linfadenectomía.

Los autores concluyen afirmando la necesidad de realizar linfadenectomía pélvica/paraaórtica en todas las pacientes con carcinoma endometrial de riesgo intermedio y alto de recidiva.

4.2.3.- Efectos secundarios linfadenectomía vs. efectos secundarios ganglio centinela.

En el año 2018, Geppert et al ⁽²¹⁾ analizan y comparan la tasa de complicaciones linfáticas en mujeres con cáncer endometrial sometidas a biopsia de ganglio centinela *versus* linfadenectomía sistemática. La biopsia de ganglio linfático centinela presentó una menor incidencia de linfedema de la pierna que la linfadenectomía paraaórtica y pélvica (1,3% frente a un 18,1%, $p=0,0003$). Por otra parte, la biopsia de ganglio centinela no presentó ninguna complicación intraoperatoria y se asocia a una disminución del tiempo quirúrgico (se ahorran 91 minutos en comparación con la realización de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica).

Los autores finalizan concluyendo que la reducción de las complicaciones linfáticas y del tiempo operatorio refuerzan fuertemente el empleo de la biopsia ganglio linfático centinela en el cáncer de endometrio.

En el año 2020, Leitao et al ⁽²²⁾ comparan la prevalencia de linfedema de las extremidades inferiores informado por el paciente al realizar el mapeo del ganglio centinela (SLN) *versus* disección completa de los ganglios linfáticos (LND) para el tratamiento quirúrgico del carcinoma endometrial recién diagnosticado.

599 pacientes fueron evaluables (180 SLN, 352 LND, 67 histerectomía sola). La radioterapia de haz externo (EBRT) adyuvante se empleó en 10/180 (5,5%) pacientes SLN y 35/352 (10%) pacientes LND.

La prevalencia de linfedema auto informada por los pacientes fue del 27% (49/180) y del 41% (144/352), respectivamente; por tanto, LND presentó una mayor prevalencia de LEL sobre SLN (OR 1,8; IC del 95%; $p=0,003$).

A su vez, la prevalencia de LEL fue del 51% en los pacientes que recibieron EBRT y del 35% en los que no la recibieron. Por otra parte, un IMC alto se asoció con una mayor prevalencia de LEL (OR 1,04; IC del 95%; $p=0,001$).

Los resultados obtenidos informan de que el mapeo de ganglio centinela se asocia con una prevalencia significativamente menor de linfedema informado por el paciente.

A su vez, factores como un IMC alto y la EBRT adyuvante se asocian con una mayor prevalencia de linfedema.

De esta manera, los autores concluyen afirmando que la realización del mapeo del ganglio centinela conlleva a una reducción de la morbilidad linfática y una mejoría en la calidad de vida.

4.2.4.- Linfadenectomía vs. ganglio centinela

Tschernichovsky et al ⁽²³⁾, en el año 2016, revisan los datos existentes de resultados comparativos entre ambas técnicas en carcinoma endometrial en estadio I.

Afirman que la experiencia actual con la biopsia del ganglio centinela sugiere altas tasas de detección y bajas tasas de falsos negativos en la mayoría de los estudios, así como una mayor detección de enfermedad metastásica oculta.

A pesar de que los datos sobre los resultados a largo plazo son limitados, los estudios que analizan un seguimiento a corto plazo no muestran un empeoramiento de la supervivencia en comparación con la linfadenectomía.

Concluyen, por tanto, que la técnica de la biopsia del ganglio centinela se presenta como una alternativa más precisa y menos mórbida que la linfadenectomía a la hora de determinar la diseminación nodal en el cáncer de endometrio en etapa temprana.

Holloway et al ⁽²⁴⁾ en el año 2016, comparan el rendimiento del mapeo del ganglio centinela con la técnica de linfadenectomía para la detección de metástasis y empleo de terapias adyuvantes en pacientes con carcinoma endometrial en estadio I.

El grupo en el cual se realizó el mapeo mediante la técnica de la biopsia del ganglio centinela, presentó una mayor detección de metástasis de ganglios linfáticos (30,3% frente a un 14,7%, $p<0,001$). Se identificaron micrometástasis o células tumorales aisladas en un 62,9%. La tasa de falsos negativos del GC fue del 2,8%.

El mapeo del GC identificó cinco veces más metástasis de bajo volumen en comparación con la linfadenectomía pélvica, permitiendo emplear más terapias adyuvantes.

Afirman que la realización del mapeo del GC imparte un efecto significativo en la detección de enfermedad metastásica y se asocia con un mayor uso de terapias adyuvantes.

En el año 2016, Eriksson et al ⁽²⁵⁾ evalúan los resultados clínico-patológicos al realizar ambas terapias en pacientes con carcinoma endometrial en estadio I. Se identificaron un total de 1135 casos: 642 en la cohorte SLN y 493 en la cohorte selectiva LND.

Al comparar estos dos enfoques, encontramos que los ganglios linfáticos pélvicos se detectaron y se extirparon en una mayor proporción de pacientes al aplicar un algoritmo SLN *versus* un algoritmo selectivo LND.

La supervivencia específica de la enfermedad fue excelente en ambas cohortes, con una pequeña cantidad de pacientes que murieron a causa de la enfermedad.

Este resultado favorable de supervivencia específica de la enfermedad en la cohorte del mapeo de ganglio centinela proporciona una tranquilidad adicional de que un algoritmo de mapeo no conducirá a muertes innecesarias y que permite identificar el ganglio linfático pélvico positivo, siendo así un método adecuado para la estadificación quirúrgica.

La aplicación de un algoritmo de SLN no parece comprometer los resultados oncológicos dentro de este breve seguimiento en pacientes con carcinoma endometrial en estadio bajo. Los hallazgos apoyan firmemente el uso de un algoritmo de mapeo del GC, en lugar de una linfadenectomía integral, en pacientes con cáncer de endometrio endometrioides e invasión del miometrio <50%.

En el año 2017, Rossi et al ⁽²⁶⁾ realizan el *estudio de FIRES*, midiendo la sensibilidad y analizando la posibilidad del empleo de la técnica del ganglio centinela como sustituto del estándar oro de la linfadenectomía completa en pacientes con carcinoma endometrial en primer estadio.

Los pacientes recibieron una inyección cervical de verde de indocianina y mapeo de ganglios linfáticos centinela seguido de linfadenectomía pélvica con o sin linfadenectomía paraaórtica. De un total de 385 participantes, 293 tuvieron un mapeo exitoso de al menos un ganglio linfático. 41 pacientes presentaban ganglios positivos, de los cuales 36 fueron mapeados exitosamente mediante dicha técnica. Se identificaron metástasis ganglionares en los ganglios linfáticos centinela de 35 de estos 36 pacientes, lo que arrojó una sensibilidad

para detectar enfermedad con ganglios positivos del 97.2% y un valor predictivo negativo de 99,6%.

Concluyen, por tanto, que la técnica del ganglio centinela presenta una precisión diagnóstica elevada en la detección de metástasis de cáncer endometrial y puede sustituir con seguridad la linfadenectomía en la estadificación de este. Dicha técnica no detectará metástasis en el 3% de las pacientes con enfermedad con ganglios positivos, pero presenta el beneficio de disminuir la exposición de las pacientes a la morbilidad de la linfadenectomía completa.

En el año 2019, Schlappe et al⁽²⁷⁾ a revisión de ambas bases de datos, identificó 176 pacientes (82 en la cohorte SLN y 94 en la cohorte LND) diagnosticadas de carcinoma endometrial confinado al cuerpo del útero, pero $\geq 50\%$ de invasión miometrial, es decir, estadio IB.

Se identificaron ganglios linfáticos pélvicos positivos en el 33,3% de la cohorte de GC y el 14,8% de la cohorte de LND ($p=0,005$). La tasa de falsos negativos en la cohorte GC fue del 1,9%.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre el tipo de evaluación ganglionar y la recurrencia, ni tampoco asociación entre el método de evaluación y supervivencia general.

La supervivencia es excelente en los casos con ganglios negativos, independientemente del método de evaluación. Más pacientes de la cohorte SLN recibieron terapia adyuvante, en comparación con la cohorte LND.

En conclusión, los resultados oncológicos no se alteran con el uso de un algoritmo u otro en pacientes con EEC con estadio IB. Al determinar las intervenciones óptimas para los pacientes con cáncer de endometrio, es importante equilibrar los riesgos de los efectos adversos relacionados con el tratamiento con los efectos sobre los resultados oncológicos.

Zheng et al ⁽²⁸⁾ en 2019 comparan resultandos con el fin de determinar si la linfadenectomía se asocia a una mayor supervivencia de las mujeres con cáncer de endometrio en estadio IA. Emparejan sujetos con variables de antecedentes similares.

La linfadenectomía no prolongó la supervivencia tras el emparejamiento. La biopsia de ganglios linfáticos centinela puede reducir la cantidad de ganglios linfáticos resecados, pero no puede prolongar la supervivencia.

No se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre la linfadenectomía y la no linfadenectomía para los pacientes en estadio IA; al grupo de ganglio linfático centinela se les extirpó menos ganglios linfáticos, pero no afectó la supervivencia.

Multinu et al ⁽²⁹⁾ en el año 2019 compararan resultados de supervivencia y progresión empleando ambas técnicas en pacientes con carcinoma endometrial en estadio IIIC.

El estudio incluyó a 104 pacientes (48 LND, 56 SLN). El uso de quimiorradioterapia fue similar en las 2 cohortes (46% LND vs. 50% SLN), pero el uso de quimioterapia sola (19% vs. 36%) o radioterapia sola (15% vs. 2%) fue diferente. El riesgo de progresión de la enfermedad fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia solamente (HR 2,77 y 4,50, respectivamente) en comparación con los pacientes que recibieron quimiorradioterapia. Aunque hubo evidencia de mayor riesgo de muerte por causa específica y menor riesgo de progresión paraaórtica para el grupo LND, las asociaciones no alcanzaron significación estadística (HR 1,27; IC del 95%).

Los resultados sugieren que, en pacientes con CE en estadio IIIC que reciben terapia adyuvante adecuada (es decir, quimioterapia y radioterapia combinadas), la LND sistemática puede omitirse sin comprometer los resultados oncológicos.

También observamos que, en el estadio IIIC, la quimiorradioterapia parece proporcionar los mejores resultados. Por otra parte, el grado histológico y las variables clínico-patológicas de "alto riesgo" (el tipo de endometrioide de grado 3 con invasión miometrial $\geq 50\%$ o tipo no endometrioide en el análisis patológico final) son los predictores más fuertes de los resultados oncológicos. Estos resultados respaldan aún más el uso del algoritmo SLN para identificar a los pacientes con EC en estadio IIIC.

En el año 2020 Schlappe et al ⁽³⁰⁾ realizan la misma comparación de resultados de supervivencia general al emplear ambas técnicas en carcinoma endometrial seroso o de células claras y en casos con ganglios negativos.

La supervivencia general no se ve comprometida, e incluso parece haber una tendencia hacia una mejoría de esta (88% en SLN y 77% en cohorte LND) en la población de estudio en la cohorte de ganglio centinela en el cáncer de endometrio de células claras o serosas. Estos resultados generan hipótesis y se necesitan más datos; sin embargo, cuando se analizan resultados junto con otros actualmente disponibles, se observa que el uso de un algoritmo de ganglio centinela en carcinomas endometriales no parece afectar de manera adversa los resultados.

En la cohorte de pacientes con ganglios linfáticos negativos, la supervivencia general (88% y 86%) fue similar pero la supervivencia libre de recurrencia más corta (73% para SLN y del 91% para LND). Esto puede deberse a diferencias en la vigilancia entre las dos cohortes, sin embargo, se necesita más investigación en este subgrupo.

Concluyen, por tanto, que tanto la supervivencia general como las recurrencias linfáticas en el carcinoma endometrial seroso parece no estar comprometidas con el uso del algoritmo del ganglio centinela. Ocurre lo mismo con ganglios negativos, aunque la supervivencia libre de recurrencia es más corta en los casos de aplicación de la técnica del ganglio centinela.

Basaran et al ⁽³¹⁾ en el 2019 analizan también la supervivencia en pacientes diagnosticadas de carcinoma seroso uterino sometidas a linfadenectomía vs. las sometidas al mapeo del ganglio centinela.

La supervivencia general a dos años en la enfermedad en estadio I/II fue de 96,6% y 89,6% en las cohortes mapeo del ganglio centinela y linfadenectomía, respectivamente. La supervivencia a dos años en la enfermedad en estadio III fue a su vez de 73,6% y 77,3% respectivamente.

Por tanto, concluyen que la linfadenectomía sistemática no muestra ningún beneficio en la supervivencia frente al mapeo del ganglio centinela, pero recalcan que estos resultados son obtenidos solamente en pacientes con carcinoma seroso uterino. Afirman de manera rotunda que el algoritmo del mapeo del ganglio centinela supone en la actualidad una técnica completamente sustitutiva de la linfadenectomía en estadios de bajo riesgo.

Por último, en el 2020, Ignatov et al. ⁽³²⁾ comparan la supervivencia en pacientes sometidos a ambos procedimientos. La tasa de metástasis en los ganglios linfáticos no fue significativamente mayor en el grupo centinela en comparación con el grupo de linfadenectomía. El mapeo de ganglio centinela obtuvo una tasa total de detección de ganglios del 100%, siendo estos identificados y extirpados. La supervivencia libre de enfermedad fue del 84,6% en el grupo centinela y 75% en linfadenectomizadas, por tanto, la supervivencia libre de enfermedad alcanzada por ambos grupos fue similar.

Por tanto, concluyen que el mapeo no compromete los resultados obtenidos ni reduce la supervivencia y consideran a éste un potencial sustituto de la técnica de linfadenectomía.

4.2.5. Inyección cervical vs. inyección endometrial:

En el año 2018, Rossi et al ⁽³³⁾ analizan los resultados obtenidos tras realizar mapeo del GC en 17 mujeres a las cuales se les inyectó colorante cervical y los comparan con los resultados obtenidos en 12 mujeres tras realizar el mismo procedimiento, pero con inyección endometrial.

La tasa de detección del GC fue del 82% (14/17) para la inyección cervical y del 33% (4/12) para la inyección endometrial de manera estadísticamente significativa ($p=0,027$). A su vez, los ganglios linfáticos centinela se observaron bilateralmente en un 57% de las pacientes del

grupo de inyección cervical, siendo de un 50% en el grupo de inyección endometrial. Los ganglios paraaórticos se observan de manera similar empleando ambas variantes.

Concluyen, por tanto, que la inyección cervical en el mapeo del GC alcanza una tasa de detección del GC mayor que empleando la variante endometrial. Los patrones de distribución nodal anatómica se observan de manera similar empleando ambas técnicas.

Finalmente, en el año 2019, Farazestanian et al⁽³⁴⁾ analizan las tasas de detección de ganglio centinela empleando la inyección cervical y fúndica en 45 mujeres. Realizan (en los mismos pacientes) una comparación directa, observando que el drenaje linfático en el área pélvica del cuello uterino coincide con el drenaje linfático en el área pélvica del cuerpo uterino, de tal manera que tanto las inyecciones intracervicales como las del fondo uterino de materiales de mapeo del GC van a los mismos ganglios pélvicos.

Concluyen, por tanto, que el hecho de que las inyecciones de materiales de mapeo intracervicales y endometriales consigan alcanzar los mismos territorios linfáticos permite afirmar que la inyección cervical es posiblemente una técnica más acertada dada la facilidad de acceso en comparación con la inyección fúndica.

5. Discusión:

La aplicación de la linfadenectomía ha sido a lo largo de muchos años considerada una técnica que ofrecía beneficios tanto pronósticos como terapéuticos, debido a que se consideraba una intervención que aproximaba razonablemente el manejo terapéutico del carcinoma endometrial: extirpar los ganglios linfáticos en mujeres afectas por dicho carcinoma, evitaría contar con la posibilidad de la afectación metastásica ganglionar.

Actualmente, su actuación terapéutica sigue estando en discusión, sobre todo en pacientes con un estadio bajo, donde la incidencia de metástasis es muy baja y el pronóstico satisfactorio. Someter a las pacientes en estadio bajo a dicha intervención, que acarrea tanto riesgos quirúrgicos como morbilidades post-intervención, cuando el pronóstico es excelente, ocasiona ciertas dudas en cuanto a la técnica en cuestión.

La referida actuación genera una preocupación por sobretratar a pacientes donde el riesgo quirúrgico al realizar linfadenectomías aumenta, sobre todo en aquellos perfiles de pacientes con comorbilidades asociadas como hipertensión u obesidad.

Es por ello por lo que muchos autores han realizado diversos ensayos clínicos analizando supervivencia y efectividad con el fin de encontrar un consenso que resuelva el problema del papel actual de la linfadenectomía.

En esta revisión, primeramente, analizamos cuatro estudios que informan de los resultados obtenidos en mujeres linfadenectomizadas vs. no linfadenectomizadas:

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
<u>Zhang et al</u>	Estadio I (riesgo recidiva bajo, intermedio, alto)	→ <u>Bajo riesgo</u> : Linfadenectomía no aumenta supervivencia → <u>Intermedio-alto riesgo</u> : Linfadenectomía aumenta supervivencia.
<u>Chishti et al</u>	Estadio I	Linfadenectomía óptima para estadificación, pero no aumenta supervivencia.
<u>Frost et al</u>	Estadio I	Linfadenectomía no aumenta la supervivencia.
<u>Seagle et al</u>	Estadio I	Linfadenectomía aumenta la supervivencia

Tabla 10: Linfadenectomía vs. no linfadenectomía.

Chishti et al y Frost et al ^(16, 17) que analizan la supervivencia comparando los resultados obtenidos, afirman que la linfadenectomía aplicada en carcinoma endometrial en estadio temprano es un buen marcador pronóstico, pero no conlleva a un aumento de la supervivencia, debido a que son mujeres que presentan un riesgo mínimo de metástasis y la aplicación de esta técnica puede incluso aumentar la morbilidad debido a los efectos secundarios de la misma.

Por otra parte, Zhang et al ⁽¹⁵⁾ diferencia los resultados en función del riesgo de recidiva y resume que la linfadenectomía tiene efectos en la supervivencia en pacientes con carcinoma endometrial de riesgo medio-alto, pero no si las pacientes presentan un riesgo bajo.

Finalmente, el ensayo realizado por Seagle et al ⁽¹⁸⁾ es el único que concluye que la linfadenectomía conlleva un aumento de la supervivencia debido a la completa extirpación de posibles metástasis linfáticas. A pesar de ello, creen en la necesidad de realizar ensayos que comparen la técnica de linfadenectomía con el empleo de la técnica del ganglio centinela, debido a que éste puede ser un potencial sustitutivo de la misma, permitiendo la detección de ganglios afectados y por tanto de tales metástasis. Además, en su ensayo no tienen en cuenta las comorbilidades asociadas a la linfadenectomía, las cuales pueden ser graves e incapacitantes. A su vez, posibles sesgos de selección y el empleo de tratamiento adyuvante puede haber contribuido a mejorar la supervivencia.

La linfadenectomía, por tanto, puede parecer directamente terapéutica, ya que la cirugía extirpa los ganglios linfáticos, que pueden ser la principal fuente de recurrencias pélvicas, sin embargo, la afectación de ganglios linfáticos es poco común si el tumor se encuentra en estadio I y es a su vez de grado 1 o 2.

Por lo tanto, la estadificación quirúrgica que incluye la linfadenectomía puede ser omitida en pacientes con carcinoma endometrial en estadio temprano con bajo riesgo de recurrencia y se recomienda solo para aquellas mujeres que presenten grado intermedio-alto de recurrencia en un carcinoma endometrial de estadio temprano.

Pero, en aquellos casos en los que se deba realizar una linfadenectomía ante un grado intermedio-alto de recurrencia ¿qué tipo de linfadenectomía hay que realizar en caso de ser

necesario? ¿existen diferencias en cuanto a la supervivencia entre linfadenectomía sistemática y no sistemática? ¿qué se considera una linfadenectomía sistemática?

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
<u>Kim et al</u>	Estadio I (riesgo recidiva bajo, intermedio y alto)	Linfadenectomía sistemática = >10 ganglios Útil en riesgo intermedio-alto
<u>Eggemann et al</u>	Estadio I (riesgo recidiva bajo, intermedio y alto)	Linfadenectomía pélvica/paraaórtica en riesgo intermedio-alto

Tabla 11: Linfadenectomía sistemática vs. no sistemática.

Dos autores nos responden a estas preguntas, permitiéndonos definir linfadenectomía sistemática como la extirpación de >10 ganglios linfáticos, la cual aplicada en pacientes con riesgo intermedio-alto de recidiva puede conducir a evitar el riesgo potencial de la radioterapia adyuvante y se asocia además con un aumento de la supervivencia. A su vez señalan, igual que otros autores, que es necesario la realización de estudios que comparen dicha técnica con el empleo de ganglio centinela como posible terapia que detecte posibles metástasis y reduzca la morbilidad provocada por la linfadenectomía.

Seguidamente, el estudio realizado por Eggemann et al ⁽²⁰⁾ nos vuelve a reafirmar en la idea de que la linfadenectomía no muestra un aumento de la supervivencia en pacientes con carcinoma endometrial de riesgo bajo, y nos aclara que el empleo de la combinación de linfadenectomía pélvica/paraaórtica debe realizarse en toda paciente con carcinoma endometrial en estadio temprano con riesgo intermedio-alto de recidiva debido a una disminución significativa del riesgo de mortalidad en comparación con una linfadenectomía exclusivamente pélvica o paraaórtica, tal y como ya otro autor informaba en su artículo ⁽¹⁸⁾

Se reitera continuamente la idea de que la linfadenectomía no se realiza sin una morbilidad asociada a corto o largo plazo. Muchas mujeres con carcinoma endometrial son ancianas u obesas, con comorbilidades graves asociadas, donde el aumento del tiempo quirúrgico asociado a la linfadenectomía conlleva un aumento del riesgo de la cirugía.

Es por ello por lo que dos autores analizan los efectos secundarios provocados por la misma en comparación con los posibles efectos al emplear la técnica del ganglio centinela:

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
<u>Geppert et al</u>	Estadio I (riesgo recidiva bajo, intermedio, alto)	GC: reducción tiempo quirúrgico y complicaciones linfáticas
<u>Leitao et al</u>	Recién diagnosticado	GC: reducción morbilidad linfática y mejoría calidad de vida

Tabla 12: Efectos secundarios linfadenectomía vs. ganglio centinela.

Ambos autores ^(21, 22) señalan que el tiempo quirúrgico se reduce con la aplicación de la técnica del ganglio centinela y esta a su vez reduce la incidencia de linfedema. Nos informan a su vez de la importancia del IMC de las pacientes en el caso de la realización de linfadenectomía, donde se ha podido observar que un aumento del IMC conlleva a un aumento de la tasa de linfedema. También se observa un aumento en la tasa de complicaciones linfáticas en pacientes con EBRT adyuvante. Además, tal y como vimos, Frost et al ⁽¹⁷⁾ al comparar los resultados obtenidos en mujer linfadenectomizadas vs no, afirmaban la importancia de considerar la morbilidad postoperatoria tras la realización de dicha técnica, la cual presentaba un riesgo 8 veces mayor de producir linfedema o linfocele.

Por tanto, la alta viabilidad, la ausencia de complicaciones intraoperatorias y su bajo riesgo de complicaciones linfáticas respaldan el empleo de la detección de ganglios linfáticos centinela en pacientes con cáncer de endometrio con bajo estadio, la cual proporciona una estadificación quirúrgica precisa, así como una menor morbilidad y una calidad de vida satisfactoria.

A pesar de concluir que la realización de linfadenectomía en pacientes con estadios bajos con un bajo riesgo de recidiva es prescindible, podemos pensar que la omisión de realizarla y simplemente basándonos en el estudio preoperatorio puede implicar arriesgarnos a infraestadificar a la paciente pudiendo interferir a la hora de la aplicación de terapia adyuvante.

Es por ello, que surge la necesidad de obtener una técnica menos invasiva pero igualmente óptima que permita la realización de un muestreo ganglionar, suficiente como para informar con seguridad y fiabilidad sobre el estado ganglionar real de la paciente. Nace de esta manera la técnica de biopsia del ganglio centinela, donde podremos omitir linfadenectomías no necesarias en pacientes con ganglios negativos o realizarla, pero de manera más selectiva y menos radical, en pacientes con ganglios afectos.

De esta manera, analizamos 10 estudios que comparan la supervivencia en pacientes donde se realiza linfadenectomía vs pacientes en las que se emplea la técnica del ganglio centinela.

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
<u>Tschernichovsky et al</u>	Estadio I	GC a favor
<u>Holloway et al</u>	Estadio I	GC a favor
<u>Eriksson et al</u>	Estadio I	GC a favor
<u>Rossi et al</u>	Estadio temprano	GC a favor
<u>Schlappe et al</u>	Estadio IB	No diferencias significativas
<u>Zheng et al</u>	Estadio 1A	No diferencias significativas
<u>Multinu et al</u>	Estadio IIIC	Quimiorradioterapia GC a favor
<u>Schlappe et al</u>	Seroso o células claras	GC a favor
<u>Basaran et al</u>	Seroso	GC a favor
<u>Ignatov et al</u>		GC a favor

Tabla 13: Linfadenectomía vs. ganglio centinela.

Los autores presentan la biopsia del ganglio centinela como una técnica alternativa prometedora, menos mórbida y más precisa para determinar la diseminación nodal.

La justificación para su empleo es doble; una razón se basa en erradicar la enfermedad de los ganglios linfáticos si está presente, y la segunda consiste en excluir a los pacientes con ganglios negativos de la terapia adyuvante, evitando los efectos adversos de la misma.

En pacientes con carcinoma endometrial en estadios tempranos, dicha intervención presenta una tasa de supervivencia superior o sin diferencias significativas en comparación con la linfadenectomía. Emplean como criterios principales de valoración la sensibilidad de la detección de metástasis y la supervivencia. En estadios tempranos, se presenta una excelente supervivencia en presencia de ganglios negativos sin necesidad de emplear terapia adyuvante.

La detección de ganglios afectados permite realizar una disección de los mismos, asegurando su afectación metastásica y, lo más importante de cara a las posibles recidivas, la no afectación metastásica de los ganglios negativos.

En el caso de carcinoma endometrial en estadios avanzados, varios autores nos aportan sus resultados y conclusiones:

Por una parte, Multinu et al ⁽²⁹⁾ informan que aquellas pacientes en estadio IIIC que reciben terapia adyuvante adecuada (radio y quimioterapia combinada) la LND puede omitirse sin comprometer resultados. Se necesitan más ensayos que confirmen que puede omitirse dicha técnica y reemplazarse por la biopsia del ganglio centinela, teniendo en cuenta que un carcinoma endometrial en estadio IIIC presenta un riesgo más elevado y una mayor incidencia de metástasis.

Lo mismo ocurre en el ensayo realizado por Schlappe et al ⁽²⁷⁾, donde al realizar la comparativa de técnicas en pacientes en estadio IB, señalan que no hay diferencias significativas en cuanto a la técnica a realizar, y que la tasa de detección metastásica ganglionar es superior en el muestreo del ganglio centinela. A pesar de ser un estadio precoz la invasión miometrial es mayor del 50% y el riesgo de recidiva es elevado: los estudios futuros deben indagar sobre si el muestreo linfático puede sustituir a la linfadenectomía en carcinomas endometriales de mayor riesgo. Por otra parte, los autores señalan que la cohorte

GC recibió más terapia adyuvante que la LND, lo que puede haber contribuido al buen resultado en la supervivencia de las pacientes de la primera cohorte.

Al analizar los estudios en los casos de carcinoma endometrial de tipo seroso o de células claras, Schlappe et al y Basaran et al ^(30, 31) mantienen la misma postura, donde los resultados obtenidos al comparar ambas técnicas no muestran diferencias significativas. Uno de estos ensayos realizado por Schlappe et al ⁽³⁰⁾ muestra una disminución de la supervivencia en el caso de ganglios negativos, pero señalan que dicho resultado puede deberse a una diferencia en la vigilancia de las pacientes.

A pesar de estos resultados tan positivos en este tipo de carcinoma endometrial, consideramos que se deben de realizar más estudios que corroboren dichos resultados, dado que no debemos olvidar que estos tipos de carcinoma no endometroide se consideran siempre de grado 3 (G3), presentando un alto riesgo de recidiva y un aumento de la tasa de metástasis.

En definitiva, la técnica de mapeo del ganglio centinela se presenta como un atractivo sustituto intermedio entre la omisión de la disección linfática y la realización de una linfadenectomía completa. Los ensayos más recientes sugieren con evidencia que dicha técnica es segura y efectiva en pacientes con carcinoma endometrial, debido a que permite identificar los ganglios afectados de la cadena linfática de una manera más precisa y de tal manera realizar una extirpación linfática selectiva reservada para aquellas pacientes que presenten ganglios positivos, y ahorrando los efectos y morbilidad relacionada tanto con la linfadenectomía radical como con la radioterapia adyuvante en el caso de presentar ganglios negativos.

Cambiamos el paradigma donde no es importante el número de ganglios linfáticos extirpados, si no que los extirpados sean realmente patológicos, dado que una metástasis linfática no diagnosticada y no tratada supone una alta tasa de recidiva. Al ser una técnica aún en investigación y no haber nada sistematizado aparecen numerosos desafíos a los que hacer frente. Es aquí donde los investigadores muestran sus principales controversias: el lugar de inyección del tinte.

Analizamos dos estudios que comparan la inyección cervical y la endometrial.

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
<u>Rossi et al</u>		Inyección cervical más detección que inyección endometrial
<u>Farazestanian et al</u>		Inyección cervical técnica óptima y más accesible.

Tabla 14: Inyección cervical vs. endometrial.

El primer ensayo afirma que la tasa de detección ganglionar fue superior en el grupo al que se le inyectó tinte vía cervical. Por otra parte, Farazestanian et al ⁽³⁴⁾ demuestran que los tintes aplicados por ambas vías siguen la misma trayectoria linfática.

Por tanto, se puede concluir que los autores coinciden en que la inyección cervical de tinte en el mapeo del GC se presenta como el abordaje más accesible, factible y reproducible. Además, este abordaje cervical no requiere un tiempo adicional complejo ni imágenes ni equipos extra.

Tal y como vemos, el empleo de la técnica del ganglio centinela ha evolucionado en los últimos años y cada vez se realizan más estudios y ensayos que corroboren su eficacia, debido a que su empleo ofrece la posibilidad de realizar una ultraestadificación en los ganglios que se resecan, algo que no es posible si se realiza una linfadenectomía sistemática y, por otra parte, permite disminuir los tiempos operatorios y las comorbilidades más reseñables.

Todos estos datos en la literatura médica nos demuestran que esta modalidad de la cirugía mínimamente invasiva está ganando terreno obteniendo unos resultados similares o superiores en comparación con la histórica linfadenectomía, permitiendo detectar de manera más precisa las metástasis ganglionares y permitiendo de esta manera aumentar la precisión diagnóstica. Esa precisión permite impulsar la mejoría de resultados oncológicos al permitirnos elegir de manera más específica aquellas pacientes beneficiarias de tratamiento adyuvante y evitar el sobretratamiento en aquellas que no lo necesiten.

6. Conclusiones:

Los resultados nos sugieren que:

- I. La realización de linfadenectomía no tiene un impacto significativo en la supervivencia y es, por tanto, omisible en pacientes diagnosticadas de carcinoma endometrial con bajo riesgo de recurrencia (estadio IA G1-G2).
- II. En el caso de realizar linfadenectomía en carcinomas con mayor riesgo de recurrencia (riesgo intermedio y alto de recidiva) se recomienda el empleo de linfadenectomía sistemática (definida como la extirpación de >10 ganglios linfáticos) pélvica/paraaórtica.
- III. El riesgo de presentar efectos adversos tales como la aparición de linfocele o linfedema aparecen en mayor medida asociados a la linfadenectomía en comparación con la técnica del ganglio centinela.
- IV. La técnica del ganglio centinela se presenta como una técnica prometedora y con una precisión diagnóstica elevada. Proporciona una mayor tasa de detección de ganglios afectados.
- V. La técnica del ganglio centinela puede considerarse una técnica potencialmente sustituta en aquellas pacientes de riesgo bajo de recidiva en las cuales no realicemos linfadenectomía y valorar así de manera efectiva y menos invasiva el estado ganglionar de la paciente.
- VI. Son necesarios más ensayos e investigaciones sobre el empleo del ganglio centinela en pacientes con carcinoma endometrial en estadios elevados.
- VII. La inyección cervical de tinte en el mapeo del GC se presenta como el abordaje más accesible, factible y reproducible.

7. Referencias bibliográficas:

- 1 Sistema. Cáncer de endometrio-útero - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://seom.org/171-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-endometrio-utero>
- 2 PDQ Adult Treatment Editorial Board. Endometrial cancer treatment (PDQ®): Health professional version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2021.
- 3 Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009;373(9658):125–36.
- 4 Cáncer del cuerpo uterino [Internet]. Figo.org. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.figo.org/es/news/cancer-del-cuerpo-uterino>
- 5 Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F, Zamiri A, Deilami T, Malek M, et al. Diagnostic value of pelvic MRI for assessment of the depth of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: Comparison of new versus old FIGO staging. Iran J Radiol. 2012;9(4):202–8.
- 6 Redalyc.org. [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3756/375654904003/375654904003.pdf>
- 7 de Endometrio OSC. Guía de Asistencia Práctica [Internet]. Segor.es. [cited 2021 May 3]. Available from: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n3/15_GAP_Endometrio.pdf

- 8 Sanchez Rubio N, Redondo Buil P, Alvarez Vazquez A, de Llano RM, Calvo Blanco J, Hernández Luyando L. Carcinoma de endometrio: estadiaje por RM. 2012 [cited 2021 May 3]; Available from: <https://epos.myesr.org/poster/esr/seram2012/S-0323/revisi%C3%B3n%20del%20tema>

- 9 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer Scientific Impact Paper No. 51; July 2016. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_51.pdf

- 10 Franco CDG, Odetto SDD. “Cáncer de Endometrio” [Internet]. Org.ar. [cited 2021 May 3]. Available from: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_2019_Cancer_de_Endometrio.pdf

- 11 Morales PE, Navarro BC, Monsalve LE. Historia del ganglio centinela. Rev Fac Med. 2007;30(1):100–2.

- 12 Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6(suppl 6):vi33-8.

- 13 Bogani G, Raspagliesi F, Leone Roberti Maggiore U, Mariani A. Current landscape and future perspective of sentinel node mapping in endometrial cancer. J Gynecol Oncol. 2018;29(6): e94.

- 14 Usuario S. Estudio Prospectivo sobre la detección de ganglio centinela en cáncer pelviano: Primer serie de casos en Argentina usando Verde Indocianina (ICG) [Internet]. Org.ar. [cited 2021 May 3]. Available from: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/numeros/volumen-18-n-1-marzo-de-2019/101-revista-fasgo/n-1-2019/1715-estudio-prospectivo-sobre-la-deteccion-de-ganglio->

centinela-en-cancer-pelviano-primer-serie-de-casos-en-argentina-usando-verde-indocianina-icg

- 15 Zhang H, Jia L, Zhang Q, Zhang Y, Yang X, Kong B. Therapeutic role of systematic retroperitoneal lymphadenectomy in endometrial cancer. *Bull Cancer*. 2012;99(2): E10-7.
- 16 Chishti U, Aziz AB, Akhtar M, Sheikh S. Selective lymphadenectomy in endometrial cancer: Retrospective analysis of morbidity and survival data at a tertiary care centre. *Pak J Med Sci Q*. 2015;31(4):950–5.
- 17 Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007585.
- 18 Seagle B-LL, Kocherginsky M, Shahabi S. Association of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with survival in stage I endometrioid endometrial cancer: Matched cohort analyses from the national cancer database. *JCO Clin Cancer Inform*. 2017;1(1):1–14.
- 19 Kim HS, Suh DH, Kim M-K, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(5):405–12.
- 20 Eggemann H, Ignatov T, Kaiser K, Burger E, Costa SD, Ignatov A. Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(5):1051–60.
- 21 Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):491–8.

- 22 Leita0 MM Jr, Zhou QC, Gomez-Hidalgo NR, Iasonos A, Baser R, Mezzancello M, et al. Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: Prevalence of lower-extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2020;156(1):147–53.
- 23 Tschernichovsky R, Diver EJ, Schorge JO, Goodman A. The role of lymphadenectomy versus sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer: A review of the literature: A review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(5):516–21.
- 24 Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, Zhu X, Takimoto EL, Gubbi A, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):206–10.
- 25 Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol*. 2016;140(3):394–9.
- 26 Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384–92.
- 27 Schlapp0 BA, Weaver AL, Ducie JA, Eriksson AGZ, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: A sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):235–42.

- 28 Zheng Y, Yang X, Liang Y, Zhang T, Chen J, Li Y, et al. Effects of lymphadenectomy among women with stage IA endometrial cancer: a SEER database analysis. *Future Oncol.* 2019;15(19):2251–66.

- 29 Multinu F, Ducie JA, Eriksson AGZ, Schlappe BA, Cliby WA, Glaser GE, et al. Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: Comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm. *Gynecol Oncol.* 2019;155(2):177–85.

- 30 Schlappe BA, Weaver AL, McGree ME, Ducie J, Zahl Eriksson AG, Dowdy SC, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes after lymph node assessment via a sentinel lymph node algorithm versus comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with serous and clear cell endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):62–9.

- 31 Basaran D, Bruce S, Aviki EM, Mueller JJ, Broach VA, Cadoo K, et al. Sentinel lymph node mapping alone compared to more extensive lymphadenectomy in patients with uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):70–6.

- 32 Ignatov A, Papathemelis T, Ivros S, Ignatov T, Ortmann O, Eggemann H. Comparison of survival of patients with endometrial cancer undergoing sentinel node biopsy alone or systematic lymphadenectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(4):995–1000.

- 33 Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: Cervical versus hysteroscopic injection: Cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(9):1704–11.

- 34 Farazestanian M, Yousefi Z, Zarifm Mahmoudi L, Hasanzadeh Mofrad M, Kadkhodayan S, Sadeghi R. Concordance between intracervical and fundal injections for sentinel node mapping in patients with endometrial cancer?: A study using intracervical radiotracer

and fundal blue dye injections: A study using intracervical radiotracer and fundal blue dye injections. *Clin Nucl Med*. 2019;44(3):e123–7.

- 35 Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707–16.
- 36 Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: A study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006;107(8):1823–30.
- 37 Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3668–75.
- 38 Thegreenjournal.com. [cited 2021 May 3]. Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(20\)31188-9/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(20)31188-9/fulltext)

El papel actual de la

linfadenectomía en el cáncer

de endometrio

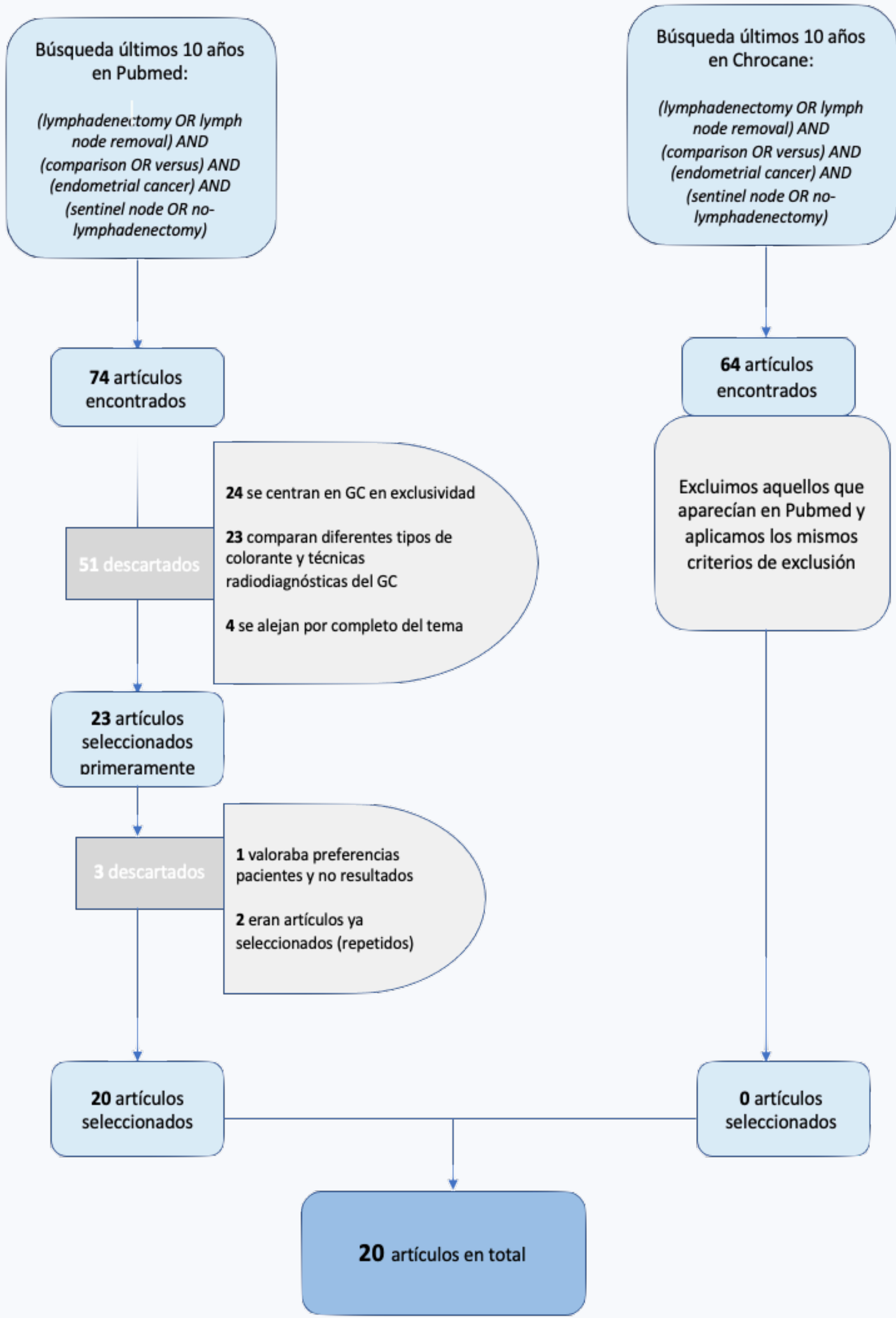
INTRODUCCIÓN

Históricamente, la disección de ganglios linfáticos en el carcinoma endometrial ha sido aceptada y, a pesar de los criterios bien definidos para la estadificación quirúrgica, actualmente se encuentra en debate la efectividad de su abordaje, sobre todo en estadios precoces. Diversos estudios presentan la técnica del ganglio centinela como un potencial sustituto.

OBJETIVOS

- Evaluar la efectividad de la linfadenectomía
- Estudiar si el muestreo del ganglio centinela puede sustituir a la linfadenectomía reglada
- Analizar los efectos secundarios de linfadenectomía vs. ganglio centinela
- Estudiar los diferentes tipos de linfadenectomía
- Comparar los diferentes lugares de inyección de material en la técnica del ganglio centinela

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
Zhang et al	Estadio I (riesgo recidiva bajo, intermedio, alto)	→ Bajo riesgo: Linfadenectomía no aumenta supervivencia → Intermedio-alto riesgo: Linfadenectomía aumenta supervivencia.
Chishti et al	Estadio I	Linfadenectomía óptima para estadificación, pero no aumenta supervivencia.
Frost et al	Estadio I	Linfadenectomía no aumenta la supervivencia.
Seagle et al	Estadio I	Linfadenectomía aumenta la supervivencia

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
Kim et al	Estadio I (riesgo recidiva bajo, intermedio y alto)	Linfadenectomía sistemática = >10 ganglios Útil en riesgo intermedio-alto
Eggemann et al	Estadio I (riesgo recidiva bajo, intermedio y alto)	Linfadenectomía pélvica/paraaórtica en riesgo intermedio-alto

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
Geppert et al	Estadio I (riesgo recidiva bajo, intermedio, alto)	GC: reducción tiempo quirúrgico y complicaciones linfáticas
Leitao et al	Recién diagnosticado	GC: reducción morbilidad linfática y mejoría calidad de vida

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
Tschernichovsky et al	Estadio I	GC a favor
Holloway et al	Estadio I	GC a favor
Eriksson et al	Estadio I	GC a favor
Rossi et al	Estadio temprano	GC a favor
Schlappe et al	Estadio IB	No diferencias significativas
Zheng et al	Estadio 1A	No diferencias significativas
Multinu et al	Estadio IIIC	Quimiorradioterapia GC a favor
Schlappe et al	Seroso o células claras	GC a favor
Basaran et al	Seroso	GC a favor
Ignatov et al		GC a favor

AUTOR	ESTADIO CARCINOMA	RESULTADOS
Rossi et al		Inyección cervical más detección que inyección endometrial
Farazestanian et al		Inyección cervical técnica óptima y más accesible.

LINFADENECTOMÍA VS NO LINFADENECTOMÍA

Dos artículos muestran que la realización de linfadenectomía en carcinoma endometrial en estadio I no aporta ningún beneficio en la supervivencia. Un artículo detalla que la supervivencia se ve aumentada en carcinoma endometrial en estadio I con riesgo de recidiva medio-alto, pero no en riesgo bajo.

LINFADENECTOMÍA SELECTIVA VS NO SELECTIVA

Un autor define linfadenectomía sistemática como la extirpación de >10 ganglios linfáticos, la cual aumenta la supervivencia en pacientes con riesgo recidiva intermedio-alto. Otro autor aclara que linfadenectomía pélvica/paraaórtica debe realizarse en pacientes con carcinoma endometrial en estadio I con riesgo recidiva intermedio alto.

EES LINFADENECTOMÍA VS EESS GC

Dos artículos muestran que la técnica del ganglio centinela reduce la incidencia de complicaciones intraoperatorias así como la incidencia de linfedema o el tiempo quirúrgico.

LINFADENECTOMÍA VS GC

En pacientes con carcinoma endometrial en estadio temprano el GC presenta una tasa de supervivencia superior o sin diferencias significativas en comparación con la linfadenectomía. Ocurre lo mismo en el estadio IIIC y en el carcinoma endometrial de tipo seroso, aunque se necesitan más ensayos que confirmen dicha afirmación debido al elevado riesgo de recidiva y la tasa de metástasis que presentan.

INYECCIÓN CERVICAL VS ENDOMETRIAL

Ambos autores concluyen que la inyección cervical se presenta como la técnica más factible y accesible, presentado una tasa de detección del 82%.

CONCLUSIONES

La realización de linfadenectomía no tiene un impacto significativo en la supervivencia y es, por tanto, omisible en pacientes diagnosticadas de carcinoma endometrial con bajo riesgo de recurrencia (estadio IA G1-G2).

El riesgo de presentar efectos adversos tales como la aparición de linfocele o linfedema aparecen en mayor medida asociados a la linfadenectomía en comparación con la técnica del ganglio centinela.

La técnica del ganglio centinela puede considerarse una técnica potencialmente sustituta en aquellas pacientes de riesgo bajo de recidiva en las cuales no realicemos linfadenectomía y valorar así de manera efectiva y menos invasiva el estado ganglionar de la paciente.

En el caso de realizar linfadenectomía en carcinomas con mayor riesgo de recurrencia (riesgo intermedio y alto de recidiva) se recomienda el empleo de linfadenectomía sistemática (definida como la extirpación de >10 ganglios linfáticos) pélvica/paraaórtica.

La técnica del ganglio centinela se presenta como una técnica prometedor y con una precisión diagnóstica elevada. Proporciona una mayor tasa de detección de ganglios afectados.

Son necesarios más ensayos e investigaciones sobre el empleo del ganglio centinela en pacientes con carcinoma endometrial en estadios elevados.

La inyección cervical de tinte en el mapeo del GC se presenta como el abordaje más accesible, factible y reproducible.

